

平成9年度年報の発刊にあたって

今年、国立水俣病総合研究センターの前身である国立水俣病研究センターが創立されてからちょうど20周年にあたります。

このたび、研究業務の紀要である年報は創立以来国立水俣病研究センター年報として第16号を重ね、平成8年度から国立水俣病総合研究センター年報として第17号、それに続く第18号が刊行の運びとなりました。平成9年度は、当研究センターの業績が問われる総合研究センターとしての画竜点睛の出発年でもあり、各研究部門、事務部門共々、それぞれに工夫と努力を重ね相応の成果を得ていることを嬉しく思います。とりわけ、当研究センターの組織改正は、従来の水俣病発生地域としての特性を生かした研究機能の充図を図るとともに、従来の水俣病の医学研究に加え、社会科学的、自然科学的な調査研究、水俣病に関する資料の収集・整備・提供を行うこととしております。特に社会科学的部分については、「水俣病に関する社会科学研究会」を発足させ、水俣病を社会システムの視点から整理・考察を始めました。また、水俣病に関する国際的な調査研究体制の一層の強化も意図していることから、国際研究協力（ブラジル国：リオ・デ・ジャネイロ連邦大学、タンザニア国：ダルエスサラーム大学、中国貴州省環境保護科学研究所、バングラディッシュ国）、国際ワークショップの開催（フィリピン国：マニラ市）、外国研究者のセミナー、情報交換等の国際貢献に努めるとともに、これら成果の拠点として平成9年7月に国際研究協力棟を整備し、竣工式には、竣工記念講演会及び“NIMD'Forum 97”を開催しました。

ところで、国立試験研究機関の改善が急務とされ、その取り組みの力点は主に自己点検・評価であります。当研究センターでは、新しいニーズに対応して社会的な責務を担う研究活動をより積極的に推進するとともに、あわせて国際的貢献についても展開をはかっております。とりわけ、平成8年度の新しい組織体制を機に、研究業務を多面的にとらえ、問題点を洗い出し、新たな研究センターづくりを目指して当研究センター（平成9年度）の自己点検・評価をはじめました。

こうした成果をあげることができましたのは、ひとえに関係省庁、大学及び地元関係者機関のご指導とご支援によるものであり、改めて厚くお礼申し上げます。

今後、さらに一層の進展を図りたいと考えていますので、諸賢のご叱正、ご批判を切にお願いいたします。

平成10年7月1日

国立水俣病総合研究センター
所長 滝澤 行雄

目 次

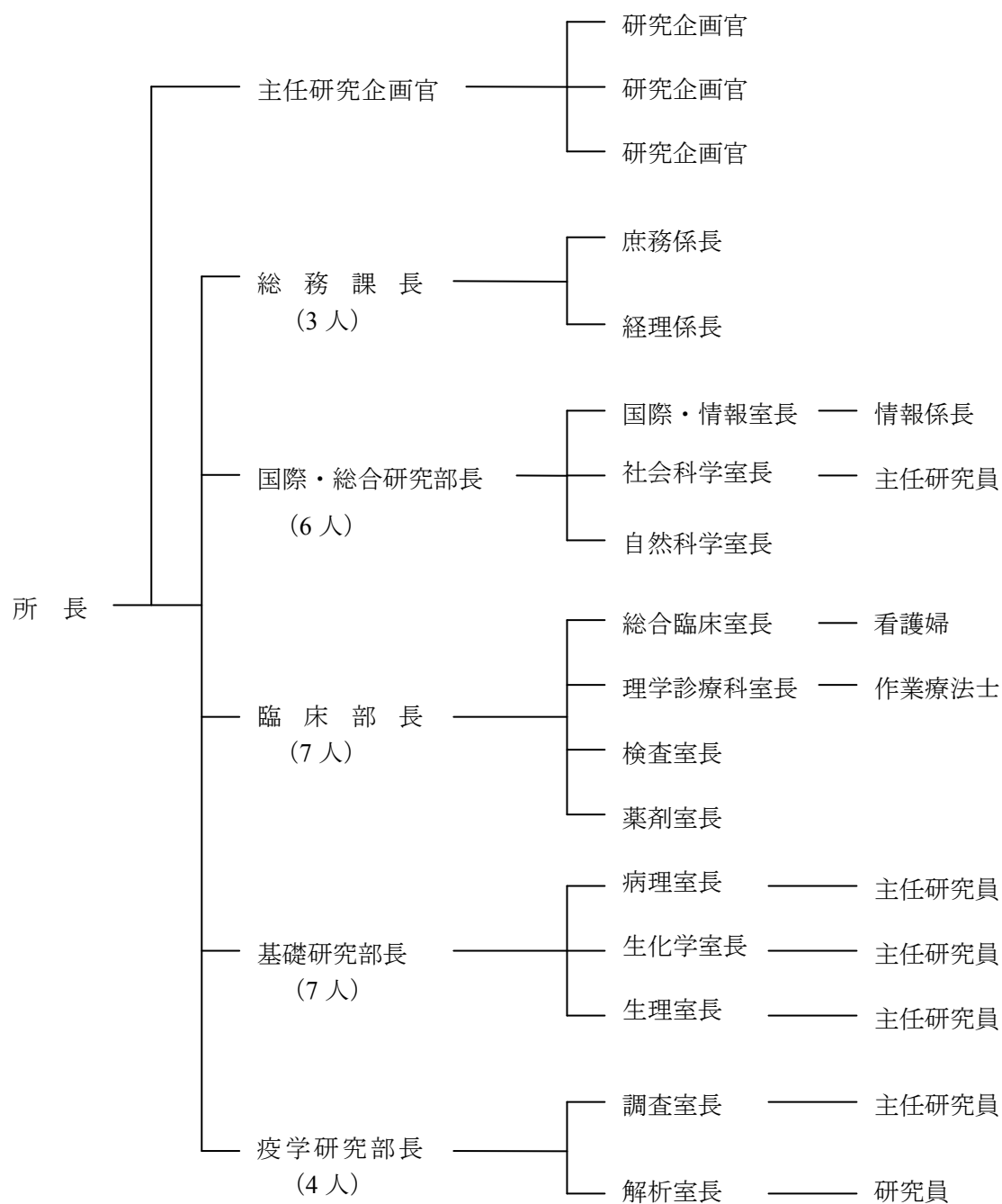
1. 組織構成	
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	
1. 国際・総合研究部	3
2. 臨 床 部	7
3. 基礎研究部	23
4. 疫学研究部	31
5. 国際研究協力	38
3. 研究発表一覧	
1. 国際・総合研究部	42
2. 臨 床 部	44
3. 基礎研究部	48
4. 疫学研究部	51
5. 所 長	53
4. 所内セミナー記録	59
5. 国際フォーラム・ワークショップ	76
6. 所内研究発表会記録	82
7. 客員研究記録	83
8. 共同研究記録	85
9. 委員会報告	87
10. 国立水俣病研究センターの概要	
1. 予 算	92
2. 定 員	92
3. 主要施設整備状況	93
4. 図書および文献等の整備状況	94
5. 施設配置図	95
附1. 人事異動	96
附2. 主な来訪者	97

1. 組織構成

1. 組織

国立水俣病総合研究センターは、研究部門の国際・総合研究部・臨床部・基礎研究部・疫学研究部と事務部門の総務課を合わせ4部1課12室体制として、逐次拡充を図っているところである。

また、主任研究企画官及び研究企画官を設置し、センターの所掌事務のうち重要事項を掌らせている。



2. 職員構成

(平成 10 年 3 月 31 日現在)

所長	技 官	滝澤 行雄	○臨床部		
主任研究企画官	(併) 同	二塚 信	臨床部長	技 官	衛藤 光明
研究企画官	(併) 同	桐生 康生	総合臨床室長	同	若宮 純司
同	(併) 同	有村 公良	理学診療科室長	同	臼杵扶佐子
同	(委) 同	藤木 素士	検査室長	同	宮本謙一郎
○総務課			薬剤室長	同	村尾 光治
課長	事務官	森 豊	看護婦	同	宮本 清香
庶務係長	同	秋吉 利彦	作業療法士	同	松本美由紀
経理係長	同	本田 浩		事 務	
	同	猪岡 貴光		補佐員	柴田真由美
	事 務			同	小山 幸恵
	補佐員	千々岩雅代	○基礎研究部		
	同	中島ゆかり	基礎研究部長	技 官	中野 篤浩
	同	下田 聡美	病理室長	同	桑名 貴
	同	森山佳寿美	生化学室長	同	安武 章
	同	兼子 英生	生理室長	同	中村 邦彦
○国際・総合研究部			主任研究員	同	荒巻 亮二
国際・総合研究部長	技 官	赤木 洋勝	研究員	同	山根 一祐
国際・情報室長	事務官	鈴 雄蔵	研究員	同	山元 恵
情報係長	同	山内 義雄		事 務	
社会科学室長	技 官	田村 憲治		補佐員	田中 有紀
自然科学室長	同	保田 叔昭		同	兵藤 茜
研究員	同	新垣たずさ	○疫学研究部		
	事 務		疫学研究部長	技 官	赤木 洋勝
	補佐員	前田 知美	調査室長	同	坂本 峰至
	同	城山 巳佳	解析室長	同	渡邊 正夫
			研究員	同	山口 雅子
				事 務	
				補佐員	嶋本 淑子

(定員 28 人 現員 28 人)

2. 調査研究

1. 国際・総合研究部

研究の概要

平成8年7月、当研究センターは今後国際的な環境・公害問題を究明し、その成果を国際的に活用するための研究・交流の拠点としての機能を果たすべく、「国立水俣病総合研究センター」へ改組された。これら国際共同・協力研究事業の推進に加えて、水俣病に関する資料を幅広く収集、整理、提供等情報発信を含めた業務を推進するとともに、諸事情でこれまで成し得なかった社会科学的側面からの研究や、さらには水俣病はもとより、広く水銀汚染による生態系への被害及び人体被害の発生メカニズムを総合的に解明する上で不可欠な環境科学的側面の研究分野を包括するために本研究部が新設された。また、平成9年7月には国際的な研究・交流の拠点としての国際研究協力棟が完成し、その竣工を記念して国際研究フォーラムや記念講演会等を催し、さらに同年11月にはフィリピン国、マニラ市において国際ワークショップを開催する一方で、ブラジル、インドネシア、中国、フィリピン、バングラディシュ国等からの研究者を受け入れて共同研究を実施するなど本研究部の活動も軌道に乗りつつある。

平成9年度における本研究部の研究課題とその概要は次のとおりである。

1. 水俣病関連研究遂行のための情報源検索システムの開発
2. メチル水銀の拡散・沈殿と海流・地形の研究
3. 水銀汚染土・底質からの水銀除去に関する基礎的研究

1の課題では、社会科学的分野の研究を推進する上で不可欠な患者や地域住民の生活に関する情報はじめ、各種の関連機関において所蔵されている水俣病を中心とする医学情報および歴史的資料を早急に収集整理し、海外を含めた外部への情報発信に応えられる最適な情報源検索システムの構築を目指している。今年度は患者団体とのネットワークづくりをはじめ、水俣病関連資料整備のため国際団体・機関等から成る「水俣病関連資料整備検討会」を設置し、その検討会での協議を通じて、情報を収集するとともに、本システム開発するための基盤づくりを行った。また、2の課題については、水俣病問題の環境科学的見地からのアプローチとして、水俣湾及び周辺海域の生態系中の水銀レベルを把握し、今日のモニタリングの基礎研究とするため生態系、特に底生生物の群集構造の把握及び各種生物群毎に水銀含量の測定を行った。また、本研究に関連する国際共同研究事業の一環として、現在でも水銀を触媒としたアセトアルデヒド工場として稼働中の中国貴州省貴陽市周辺の水銀汚染の実態調査を行っている。課題3については、共同研究グループの大成建設により当研究センター敷地内に設置された実験プラントを用いて、これまでの実験室内での結果を特性の異なる種々の試料を用いて確認するとともに、実試料について試験を繰り返し、その有効性の確認を行っている。

なお、研究課題としては掲げていないが、平成9年7月に座長の橋本道夫氏（海外環境協力センター顧問）はじめ、各方面の水俣病研究者10名に委員として参加いただき、「水俣病に関する社会科学的研究会」を発足させ、社会科学室が事務局を担っている。ここでは水俣病が公式に発見された昭和31年から政府統一見解が出された昭和43年までに焦点を当て、水俣病の原因究明過程の各段階で、行政、企業、科学技術など様々な要因について具体的資料に基づいて検証し、公害発生の未然防止や拡大を押さえる

ための教訓を導き出して、国内外、殊に水銀汚染が懸念される途上国に伝えることを目的としている。今年度は4回の研究会が開催され、論点の整理を行った。これまでの成果については、現在事務局の社会科学室においてとりまとめを急いでいるところであり、平成10年度中には同研究会の報告書がまとまる予定である。

赤木 洋勝

水俣病関連研究の遂行のための情報検索システムの開発

田村 憲治 新垣たずさ 鈴 雄蔵
山内 義雄 保田 叔昭 赤木 洋勝
渡邊 正夫

大学、企業、行政などが所蔵する水俣病関連研究を遂行する上で不可欠な資料をはじめ、患者・地域住民の資料を収集・整理し、所外の研究者や一般の活用にも応えられるように、これらの資料や情報の検索システムを構築することが本研究の目的である。

今年度は、主要な水俣病関連組織代表者を委員とする「水俣病関連資料整備検討会」を平成9年7月に設置し、熊本県、水俣市、市立資料館、相思社、被害者の会の各代表を作業部会に加えて具体的な資料整備方針の検討を進めてきた。

この中で、各団体・個人が所有する水俣病関連資料の実態調査を企画し開始したが、全貌が明らかになるにはまだ時間を要する。一方、作業部会の各組織が個別に進めてきた情報検索システムづくりを支援し、相思社においては所蔵資料のうちまず10,000件の検索用データベースが完成した。これらは将来容易にインターネットに載せて検索ができることを前提として、統一したカード形式ソフトを用いている。また、当研究センターとして早急に整備すべきものとして、水俣病事件史年表作成、新聞記事データベースなどが指摘され、次年度の課題となった。

なお、この作業部会はそれまでややもするとバラバラに進められてきた各組織における資料収集・整理法を共通化したり、相互の企画などの情報交換の場にもなり、有効に機能している。

また水俣病患者等からの聞き取りによる情報収集・整備に関しては、水俣市で行っている「環境創造みなまた事業」に協力し、聞き取りなど様々な機会を利用して行い、録音テープの文章化も続けている。今のところ独自の問題意識による聞き取り調査はまだ開始できなかったが、次年度以降の聞き取り対象者を広げる基盤をつくることはできた。

メチル水銀の拡散・沈殿と海流・地形の研究

保田 叔昭 赤木 洋勝 山口 雅子
安武 章 森 敬介

水俣湾および周辺の環境中における生態系（主として底生生物）の構造を解析し、その水銀含有レベルを測定して、今後のモニタリングや文献資料との比較の基礎資料とするとともに、今後定期的に調査を行なって経時変化を観察する

水俣湾とその周辺の地形に関する資料を考察した結果、8ヶ所の調査地点を設定した。それは、恋路島および西の浦半島のそれぞれ湾側と八代海側の海岸における転石地と岩礁地である。これらの地点にそれぞれ3つおよび4つの潮位を設定し、その各潮位において転石地では50 cm四方で4個、岩礁では25 cm四方で6個のコードラート(採集枠)をランダムな位置に設け、その中の生物を残らず採取して、試料とした。また対照地区として、過去に水銀汚染の経歴のない、半島と島に囲まれた、暖流の届く同緯度の地域である、宮崎県東臼杵郡北浦町を選び、事前調査を行った。その結果、水俣湾との類似性が底生生物の個体群においてもある程度確認できたので、水俣湾の調査を実施した季節にあわせて、本年度最後の本格調査を行った。採集した試料は、種ごとに仕分をした後、同定と計数そしてサイズおよび乾燥重量の測定を行なった。得られたデータを集計して、優先種についての情報を整理し、その優先種の中から、採集地点にできるだけ共通に生息する種（スガイ、マガキ、ヒライソガニ、ホンヤドカリ等）を選んで、水銀含量を測定した。

一方、もう少し現実的で即効性のあるモニタリングの手法として、定着性で、比較的長生きをし、ヒトの食料にもなる、大型の生物を上記の各地点で採取して、総水銀の含有量を臓器毎に測定した。これには、マツバガイ、ヒザラガイそしてカメノテを選んだ。

得られた結果は以下のとおりである。

設定したサンプリング地点の生物群集構造をまず調査した。得られた生物試料は種の数でいうと、総計で128をかぞえ、湾側で92、八代海側で89であった。個体数は総計16,535であり、湾側に9,541、八代海側に6,994が記録された。分類上で見ると、多かったのは腹足類で、個体数にして6,717、全体の41%を占めていた。次に多かったのが斧足類で5,819個体、35%等となっていた。乾燥重量のデータがまだ出揃っていないので、生物量としては算出できないが、個体数から見た場合、すべての採集地にわたって生息している優先種としては、クログチガイ、スガイ、マガキ、ヒメコザラガイ、ヒメケハダヒザラガイなどが挙げられる。統計学的手法を用いて個体群構造を解析した結果については、疫学部の研究結果を参照されたい。これらのうちいくつかの種（上述）については水銀含量の測定を行なった。たとえばスガイの総水銀含量（乾重あたり ppm：食品等の暫定基準値に用いられる湿重あたりの含量に換算するには、4ないし5で割り算をする）は、恋路島の湾側で0.591、八代海側で0.308、西の浦の湾側で0.316、そして八代海側で0.272、となっていた。他の種についても同様の分布が見られ、概して恋路島の湾側が高くついで西の浦湾側、そして恋路島八代海側ないし西の浦八代海側という濃度の順位が成立した。

一方長命種についての解析では、以下のような結果が得られた。すなわち、カサガイの一種マツバガイについて、各地点5個から12個の個体を採集し、臓器ごとに水銀含量を測定した。その結果を ppm 湿重量の平均値で示すと、外套を含めた脚の部分が、恋路島湾側で0.038、八代海側で0.019、西の浦湾側で0.022、八代海側で0.022であった。対照地区の北浦町では0.008であった。消化腺を含む消化管の部位は、同じく0.308、0.183、0.206、0.242で、北浦町では0.046であった。生殖腺は0.073、0.039、0.136、0.067であり、北浦町で、0.006であった。すべて対照地区より高く、また湾側の方が、同じ採集地の八代海側よりも高かった。この傾向はカメノテにおいてはより強くあらわれる。同時に、水俣湾においては、消化管系あるいは生殖腺に水銀の蓄積が見られた。

水銀汚染土・底質からの水銀除去に関する基礎的研究

赤木 洋勝 松山 明人 岡田 和夫
保田 叔昭 早坂 広江 滝澤 行雄
氏家 正人

近年、ますます深刻化してきている途上国の水銀汚染に関連して、その汚染源対策とともに、すでに濃厚汚染を受けた地域の土壌、底質等の最終処分を含めた処理システムの確立が大きな課題となっている。

これまでの水銀汚染土壌の処理方法は、硫化物に関する不溶化・安定化処理が主流であり、一部キレート剤、酸アルカリ類による土壌洗浄のほか、土壌を 600℃～1000℃に加熱し、水銀を気化させて回収する新しい技術も提案されている。本研究では、これら従来方法を踏まえ、可能な限り本来土壌が持つ機能を損なわず、かつ効率の高い浄化技術の開発を目指し、種々の土壌、底質中に含まれる水銀の蒸気化およびその回収法について予備的な検討を行ってきた。即ち、加熱処理部、減圧調整部および水銀回収部からなる実験室規模の密閉系を作製し、この装置を用いて底質中において最も安定に存在する水銀の硫化物の除去に主眼を置き、鉄塩等の遷移金属による物理化学的な触媒作用および硫化水銀と底質、土壌成分との相互作用を利用し、可能な限り低温加熱処理により水銀を除去回収する条件を求めてきた。その結果、水銀の硫化物のみを 200℃～300℃程度に加熱してもそれ自体何ら変化はみられないが、土壌や底質中に存在させた場合には同程度の加熱条件下で比較的容易に分解気化することが認められ、さらに鉄塩等の遷移元素の存在下では水銀の硫化物の分解がより顕著に促進することが見いだされた。特にこの反応は鉱物性の土壌において顕著であった。また現在、これらの硫化水銀と土壌・底質成分との相互作用、硫化物分解除去に及ぼす鉄塩等の遷移金属による物理・化学的触媒作用等については、その機構を解明すべく詳細な検討を進めている。これら一連の室内実験結果に基づき、当研究センター敷地内に小型実験プラントを設置し、水銀汚染土・底質浄化のための最適条件設定に向けた実験研究を進めている。これまでのところ、例えば水俣湾のヘドロを用いた加熱処理実験において、初期水銀濃度 100 ppm 前後のヘドロ中の水銀が、300℃程度の加熱条件で 1 時間以内に約 0.5 ppm 程度にまで低下させることが確認されている。

2. 臨 床 部

研 究 の 概 要

平成9年度における研究は下記の研究課題にしたがって行った。

1. 水俣病患者の追跡調査
2. 不知火海沿岸および周辺地区住民における有機水銀の影響に関する調査研究
3. 水俣病患者の QOL (Quality of Life) の向上に関する研究
4. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
5. 水俣病の治療法の開発に関する研究
6. 水俣病症候の発症機構に関する研究
7. 水俣病の臨床病理学的研究

具体的には、まず、水俣病患者の追跡調査については、2 題ある。水俣病の神経症候に関しては、剖検所見で水俣病と認定された者の神経所見と脳内水銀量との間に弱い逆相関が得られており、この原因について現在検討中である。さらに、水俣病患者 34 名を対象として神経所見をとり、認定当時の神経所見と性別・年代別に比較検討すると、加齢とともに悪化している項目は従来加齢との影響があるとされている神経の項目であることがわかり、水俣病症候に与える加齢の影響を明らかにした。また、水俣病患者 69 名の療養状況については、介護が必要なものが約半数いるが、配偶者と 2 人でくらしているものが多かった。この場合、介護はぎりぎりの状態であった。しかしながら介護者が子供や子供の配偶者の場合でも余裕のある介護はできていなかった。また、患者の中には、検診を受診していないものが多い実態が判明した。服薬状況調査を行ったところ、薬剤の効果を知らずに飲んでいたり、きわめて多い薬剤を服薬しているものがあるなどの調査結果が出た。

不知火海沿岸および周辺地区住民における有機水銀の影響に関する調査研究については、健康管理エキスパートシステムを備えた基盤整備および生活環境に起因する健康影響モニタリングシステムに関する研究を新たに始めた。水俣病患者に病歴聴取を行ったところ、高血圧の有症率は一般の高齢者とかわりないが、脳血管障害は高いことがわかった。これは診療報酬明細書による結果と同じであったが、メチル水銀の動脈硬化について矛盾した結果がえられており、検討中である。

有機水銀汚染地区住民の在宅ケア法の開発に関する研究は、QOL の向上を目的としているが、本年度は水俣病患者 8 名について自己評価スケールと GDS の 2 種類の評価スケールを用いて調査を行い、それぞれ胎児性・小児性患者は成人性患者に比して自己評価が低く、鬱度が高いという結果が得られた。

水俣病症候の客観的評価に関する研究については、大脳誘発電位後期陽性成分である P250 の波形消失強度を指標とした方法論を確立しようとしているが、本年度は P250 が臨床的にも再現性をもって得られ、水俣病患者に応用可能な方法が確立できた。

水俣病の治療法の開発に関する研究については、昨年度までにメチル水銀中毒には NMDA 型グルタミン酸が関与することを明らかにしたが、本年度はさらに研究を進めて、メチル水銀中毒と一酸化窒素との関連を調べ、NMDA 型グルタミン酸阻害剤である MK801 により NO の代謝産物である ONOO-の発生が阻害されることを明確にした。これにより NMDA 型グルタミン酸受容体以降の細胞障害機序に NO 反

応系が関与していることが判明した。また、細胞内キレート剤の効果としては急性有機水銀中毒症ラットに細胞内水銀を排泄する diethyldithiocarbamate および dimercaptosuccinic acid の単独投与および併用投与を行ったが、現在、病理所見を検討中である。

水俣病症候の発症機構に関する研究については、水俣病患者剖検例についてマイネルト核の病理学的所見および AI 含量とメチル水銀量を検討中である。メチル水銀中毒急性発症マーモセットについても病理所見を検討中である。また、メチル水銀の筋肉に与える影響については cytochrome c oxidase、succinate dehydrogenase 活性が低下していることを証明したが、これにより水俣病患者の易疲労性、脱力感の原因と推論した。また、細胞老化に及ぼす影響に関する研究については、APPcDNA 遺伝子導入によりメチル水銀の影響を反映しやすい細胞解析系を得たが、抗酸化剤の投与により細胞毒性の回復およびアポトーシスの抑制が見られたことから酸化ストレスが関与していることがわかった。また、微量メチル水銀の胎児影響に関する研究については、血中水銀量は母ザル 0.857 ppm で子ザルは 1.810 ppm で、現在、行動科学的に経過観察中であるが、正常と考えられる。そこで、コントロールと母ザルが 1 ppm よりも少し濃度の高くなるように、中毒ザルの作製を現在試みている。

水俣病の脳病変の選択的傷害に関して、マーモセットを用いて発症閾値の推定がなされ、病理学的にはヒト水俣病との類似性が確認された。また、急性期～亜急性期の人体剖検例で水銀およびセレン濃度が測定され、ヒト水俣病の発症量との関連が期待される。

若宮 純司

剖検例における神経所見に関する研究

若宮 純司 衛藤 光明 渡辺 正夫
秋葉 澄泊

過去の水俣病のデータは限られたものしかなく、その内容も不十分なものが多い。臨床像は老化の影響が加わり、水俣病症候を複雑化しており、量－反応関係はピーク値が得られないために一通りの解析では困難な状況にある。そこで、本年度は熊本県の剖検例 100 例中神経所見と脳内水銀量が明確な 68 例について検討を行った。

熊本県の剖検例 100 例中神経所見と脳内水銀量が明確な 68 例について死亡日時を調整して脳内水銀量と症状の有無について解析を行った。

手変換運動拙劣・指鼻試験拙劣・ロンベルグ徴候・歩行障害・継ぎ足歩行障害・手袋靴下型感覚障害・視野狭窄・難聴について症状の有無で脳・小脳内の総水銀値およびメチル水銀の対数変換値を検査までの期間を調整して比較検討した。手袋靴下型感覚障害と脳の水銀値に正の相関がみられた以外はいずれも負の相関が得られた。特に、手変換運動拙劣については有意差があった。本結果についてはさらなる解析を試みる必要があると考えられた。

水俣病症候への加齢の影響に関する研究

若宮 純司	村尾 光治	宮本謙一郎
宮本 清香	松本美由紀	臼杵扶佐子
有村 公良	中川 正法	浜田 陸三
納 光弘	秋葉 澄伯	井形 昭弘
北野 隆雄	二塚 信	

水俣病は発生より44年が経過して運動失調、求心性視野狭窄・知覚障害・難聴などの初期の中樞神経症状を必ずしも具備していない慢性軽症例が増加してきた。さらに、患者の老化とともに合併症の頻度も高くなっており、時には適切な診断が困難な場合がある。そこで、我々は水俣病患者の追跡調査を行い、今日の水俣病の病像を明らかにするとともに加齢の影響を検討した。

認定時、平均年齢47.3歳、認定後平均18.6年を経過した水俣病患者33名を対象として神経検診を行い、認定時の神経所見の有症率を比較するとともに症状の改善率(悪化率)を性別・年代別に比較検討した。

認定時と今回の検診時で水俣病主要症状の有症率を比較すると、多くの神経症状は改善していたが、全体として頻度はいぜん高く、約40年を経過した現在でも水俣病の主要症状はかなりの頻度で残存していた。個人ごとに症状の推移を見ると、多くの神経症状は改善傾向が強いことがわかった。この結果は、水俣病の追跡調査に関しては唯一の徳臣らの報告と類似しており、水俣病の症状は全経過を通じて改善して行くと思われた。

つぎに、我々は加齢の影響について検討を加えた。年齢・性別を考慮したロジスティック解析による水俣病の計量診断モデルを作成すると、判別係数に年齢が大きく関与することがわかった。また、有症率を年代ごとに比較すると、悪化した項目は、男性では指鼻試験以外、女性ではすべてが、従来の研究で加齢との相関を強く認められている項目であった。また、70代で悪化が目立ったが、これは加齢にともない有症率が高くなる転換点が70代であるという従来の研究結果と一致する。特に、表在感覚障害について検討すると、上肢・下肢とも若い方が改善率は高く、年齢とともに悪化率は高くなっていた。下肢に比して上肢は悪化率が高く、年齢とともに改善率より悪化率のほうが高くなった。また、振動覚は上肢・下肢とも改善しており、80代のみ悪化していた。

最後に、浜田らの多変量解析による方法を用いて水俣病全体での経過を検討すると、年齢とともに悪化していた。

以上より、水俣病の神経症状は徐々に改善するが、年齢が増すとともに加齢にともなう神経症状が出現し、症状を複雑化しているものと考えられた。

水俣病患者の療養状況に関する研究

若宮 純司	村尾 光治	宮本謙一郎
北野 隆雄	二塚 信	

水俣病は公式発見以来、41 年が経過しているが、症状の経過や療養状況については不明な点が多い。そこで、今後、長期にわたって経過を追うことにより、水俣病に関する症状や療養状況を明確にできるものと思われるが、水俣病患者についてのフォローアップはほとんどなく、現在の症状や療養状況については正確に把握されていないのが現状である。そこで、現在、水俣病患者 69 名(平均年齢 75.1 歳)について在宅訪問し、厚生省在宅ケアアセスメントマニュアルに基づいて、療養状況の調査を行った。

記銘力障害 47 名、認知障害 15 名、視力低下 44 名、重症な感情的変化 23 名であった。食事、家事、金銭、服薬、電話、買い物、交通手段の利用などの IADL (Instrumental Activities of Daily Living, 手段的日常生活動作)実施上で困難を伴うのは 35 名で、ADL (Activities of Daily Living, 日常生活動作)では部分的以上援助せざるをえないものが 16 名おり、何らかの介護が必要と考えられた。また、健康がよくないと感じているものは 35 名おり、実際、症状としては下痢 7 名、頻尿・排尿困難 26 名、めまい 12 名、息切れ 31 名、痛み 45 名、歩行障害 36 名と多いにもかかわらず、疾患に対して予防手段をとっていないものは、検診を受診しなかったもの 49 名、マンモグラフィをしていないもの 52 名、血圧測定をしていないもの 12 名と多かった。これに対しかかりつけ医は津奈木町開業医 25 名、水俣市立病院 17 名、協立病院 15 名で、その他は水俣市開業医であった。インフォーマルな援助を受けているものは 38 名に対し、フォーマルな援助をうけているものは 5 名であり、その内容は訪問看護、在宅医療、デイサービスであった。20 名は一日のうち長時間一人でおり、さみしいと感じていた。また、介護者は同居 45 名、別居 4 名、いない 20 名で、介護者としては子供（子供の配偶者）17 名、配偶者 26 名、他の家族 5 名、友人 1 名であるが、これ以上の負担は対応できない 29 名、家族や友人の支援に不満である 5 名、介護に嫌悪感がある 1 名で、余裕をもって行っているのは 17 名であった。居住環境は特に問題となる家屋はなかったが、経済状態が悪く、生活保護をうけているか困窮しているものが 6 名おり、在宅サービスを受けるために家計をきりつめていた。

以上より、介護が必要なものが約半数いるが、子供といっしょにくらしているものは少なく、配偶者と 2 人でくらしているものが多いことがわかった。この場合、介護はぎりぎりの状態であり、どちらかが障害を受けた場合、生活できなくなると思われた。また、介護者が子供や子供の配偶者の場合も余裕のある介護はできておらず、健康に対する意識がうすく、検診を受診していないものが多かった。

水俣病患者の服薬状況

村尾 光治 若宮 純司 宮本謙一郎

水俣病は発生以来、40 年が経過し、慢性期にある。ところが、有効な治療法がないのが現状である。我々は昨年度まで根本的治療法から対症療法まで幅広く有効な治療法の開発を試みてきた。しかし、水俣病患者の治療状況については全くわかっていない。そこで、対症療法の確立と水俣病患者の治療状況、特に薬物療法の把握を行う必要がある。それには、まず、水俣病患者の薬学的調査を行い、薬物治療の状況を調査することが必要と考えられたので、津奈木町在住の水俣病患者 69 名について在宅訪問し、薬歴調査を行い治療状況の追跡調査を行った。

最近の薬歴は、対象の 69 名全部が薬を服用しており、平均 4~5 種類を服用していたが、中には 9 種

類以上の薬を飲んでいる者が 8 名いた。服用した薬のうち中枢性のものとして抗精神病薬・抗不安薬・抗うつ薬・催眠薬などがあったが、それらのうち催眠薬服用者が 7 名おり、就眠熟眠困難な者がいた。これは病院外来の頻度と比較すると、高い値を示していた。また、患者の中には飲んでいる薬の作用を認知していない者や、薬を飲んでも治らないとあきらめている者がいた。しかし、相談相手になるかかりつけの医師が身近におり、88 %が忠実に服用するなど薬の服用率はよかった。また、中には、かかりつけが複数ある場合に重複して薬剤をうけとっているケースがあり、今後、解決せねばならない問題点があった。

健康管理エキスパートシステムを備えた基盤整備および生活環境に起因する 健康影響モニタリングシステムに関する研究

若宮 純司 山下 茂子 田村 憲治
中川 晋一 二塚 信 秋葉 澄泊
有村 公良

水俣地方は水俣病という世界に類例をみない公害を発生させた地域であるが、和解による政治的解決をみた現在、健康文化都市へ向けて施策を押し進めようとしている。しかし、個人への指導方針や地域での活動指針について十分に解析・検討できないため、施策の大きな柱である医療・保険・福祉の各分野において住民に対し十分な支援ができていない状態である。一方、当研究所は今後、水俣病患者の症状経過や療養状況の実態に関する研究に加え、WHOのIPCSでも勧告されているように、長期微量水銀汚染の影響に関する研究を、水俣地域をフィールドとして臨床的、社会科学的側面から展開する必要がある。また、メチル水銀の健康影響に関する情報を得るためには保健・医療機関との連携が必要である。

そこで、環境起因性の健康影響を明らかにできるような医学的調査研究のための基盤整備と解析手法の確立、およびこの情報をもとにしたエキスパートシステムを備えた健康管理システムの実現を目的とし、水俣市を対象として健康管理のエキスパートシステムを備えた基盤整備に関する研究を行う。

本年度は、保健分野について健康管理システムのロジック案を作成した。従来の保健システムでは、保健婦は各保健業務に関して、手順を追って各ファイルを開き、必要な作業を行わねばならなかったが、本システムではコンピュータが必要な作業を手順を追って行うため、保健婦は了解ないしは補足する程度で業務を遂行できるものである。

本年度は、栄養についてのシステム構築を試みた。栄養判定ロジック（V. 1）を作成して、八潮市に試用し、好評を得ている。現在は必要な栄養計算、個人ごとの過不足栄養素とその障害についての説明、食事内容の変更、食事習慣の変更を提示するようになっているが、さらに充実させることとした。

有機水銀の健康影響に関する研究

若宮 純司 渡辺 正夫 北野 隆雄
二塚 信 秋葉 澄泊

メチル水銀の神経系および神経以外の臓器（動脈・肝臓・腎臓・骨代謝など）への影響に関しては諸説あり、一定の見解が得られていない。これに対し、津奈木町を対象とし、基本検診を中心として各種データを収集し、解析を試みてきた。昨年度は動脈硬化の解析を行ったが、理学検査、凝血学的検査についてはメチル水銀によって促進されるという結果は得られなかった。しかし、診療報酬明細書の調査では脳血管障害の有病率が高かった。そこで、本年度は高血圧および眼底検査所見の時系列解析と合併症の聞き取り調査を行い、昨年度の結果について検討を加えた。

津奈木町検診における問診項目中の高血圧の有病率と理学検査中の眼底写真から判断した Keith-Wagener 分類を昭和 60 年から平成 9 年まで比較検討した。津奈木町在住の水俣病患者 69 名について合併症の聞き取り調査を行い、有病率から一般同年代の高齢者との比較および、昨年度の結果について検討を行った。津奈木町検診における高血圧の有病率は 26 % から 32 % まで各年度で多少異なるが、平均 29 % であり、水俣病患者と有意差はなかった。また、眼底血管の Keith-Wagener 分類では受診した 37 名の水俣病患者はすべて 2 A 以下であり、特に動脈硬化が進んでいる者はいなかった。上記の結果は昨年度の動脈硬化に関する結果と一致していた。

合併症としては脳卒中 10 名 (14 %)、高血圧 17 名 (25 %)、糖尿病 7 名 (10 %)、腎障害 1 名 (1 %)、肝障害 1 名 (1 %) であった。高血圧は一般老人で報告されている頻度と同じであるにもかかわらず、脳血管障害の発症率はかなり高頻度であることがわかった。その他の有病率は一般老人で報告されている頻度と同じであった。

昨年度の解析では、既往歴と理学検査からは水俣病患者が特に動脈硬化がすすんでいるという証拠は得られなかったが、本年度は、診療報酬明細書からは脳血管障害の有症率は高頻度であるという結果が得られ、昨年度の結果と同じであった。脳血管障害の有症率に関しては、有機水銀が血管内皮細胞の酸化を促し、血管凝固を促進するという結果から判断して、水俣病発症早期に生じた可能性を考えたが、今回の水俣病患者の脳血管障害は過去 10 年以内に起きており、上記の可能性は否定的であった。今後、さらに検討を加えてゆくつもりである。

水俣病患者の QOL（Quality of Life）向上を目的とした評価法の開発に関する研究

宮本 清香 松本美由紀 臼杵扶佐子
新垣たずさ 田村 憲治 衛藤 光明

水俣病患者の多くは高齢化による種々の合併症に悩まされ、胎児性・小児性患者は健康や将来の生活の不安を抱えながら生活している。近年種々の疾患に対して QOL（Quality of Life）への関心が高まり、その概念と評価方法について検討されている¹⁾。このような水俣病患者の QOL の向上に貢献する評価

法を開発するため、既存の QOL 調査票を用いて直接聞き取りによるアンケート調査を行った。

対象者は、外来患者 4 名 {平均年齢 45.8 歳 (男 1 名・胎児性) (女 3 名・胎児性 1 名・小児性 2 名)} 及び 訪問看護患者 4 名 {平均年齢 72.8 歳 (男 1 名・小児性) (女 3 名)} であり、QOL 調査票としては GDS スケール (Geriatric Depression Screening Scale, 老人性うつ状態スクリーニング尺度)²⁾、Rosenberg 自己評価スケール³⁾、PGC モラルスケール (Philadelphia Geriatric Center Morale Scale, フィラデルフィア老人センターモラル尺度)⁴⁾、SDS スケール (Self-Rating Depression Scale, 自己評価抑うつ尺度)⁵⁾ の 4 種類を用いた。研究デザインは質的・帰納的研究とし、これまでの当センターとの関わりについてはカルテを中心にまとめ、分析法は参加観察法 (言葉や表情、行為などのシンボルを手がかりに、対象と相互関係を持ちながら観察と洞察を同時に行いながら、理論を抽出する研究法) を用いた。

ADL (Activities of Daily Living, 日常生活動作) に関して、外来患者 4 名のうち一人は車椅子生活をしており全てに部分介助、その他の 2 名は移動・整容のみ部分介助、一人に関しては動作は緩慢だが自立していた。訪問看護を行っている 4 名のうち、一人は整容が部分介助、その他の 3 名は高齢者であるが ADL は自立していた。全員持ち家であったが、小児性患者の一人はアパートで一人暮らし。高齢者の 3 名は平成 9 年から明水園に入園している。今回 4 種類の評価スケールを用いたが、PGC モラルスケールは主観的幸福感の尺度ではあるが、老人が対象になっているので胎児性・小児性患者達には不向きな質問内容も含まれていたり、SDS スケールは明確には答えにくかった。そこで、質問内容がわかりやすく回答しやすい Rosenberg 自己評価スケールと GDS を用いて評価を行った。自己評価スケールは、自己受容や自分の価値に関する基本的感情を測定するために 10 項目からなっており、得点範囲は 10~40 点で高得点数は自己評価が高い事を示している。胎児性・小児性患者は得点の平均が 14.2 点、高齢者は 26.0 点であった。また GDS は 30 項目の質問があり、得点範囲は 0~30 点で 10 点以下が正常となっている。高得点数はうつ度が高いことを示しており、8 名中 5 名が 10 点以上であり平均は 15.8 点であった。この結果も胎児性・小児性患者の得点平均は 18.2 点、高齢者は 12.0 点であり、胎児性・小児性患者でうつ度が高いという結果になった。

外来に来ていた胎児性・小児性患者は訓練中も様々な悩みを語ることが多く、不自由な体や満たされない生活・寂しい心などがこの結果に反映して、高齢者よりも自己評価が低いという結果になったと考えられる。人生の中間地点にある胎児性患者らは、これから先の人生に対して悩みや不安を持っており、物事を悲観的に捉えやすく、高齢者のプラス思考と比較すると問題点が多かった。QOL を向上させるためにはこれらの問題点を明確にし、具体的な援助方法を確立していかなければならない。今後 QOL の概念を明確にすると共に、4 つの評価スケールに難病患者の評価スケールも加えて胎児性・小児性水俣病患者と高齢者とを区別して因子分析や相関関係を検討し、水俣病患者に適合する QOL 評価スケールの開発を検討したい。

文献：1) 武藤正樹, 今中雄一 : QOL の概念とその評価方法について, 老年精神医学雑誌 4(9): 969-975, 1993.

2) Yesavage, J. A., Brink, T. L. et al.: Development and validation of a geriatric depression screening scale. - A preliminary report- J. Psychiat. Res. 17(1): 37-49, 1983.

3) Rosenberg, M.: The self-esteem scale. In: Measures of Personality and Social Psychological Attitudes Vol. 1 ed. Robinson, J. P., Shaver, P. R. and Wrightsman, L. S. (Academic Press, Inc.), 1991, pp. 121-123.

- 4) Lawton, M. P.: The Philadelphia geriatric center morale scale-A revision- J. of Gerontology 30(1): 85-89, 1975.
- 5) Zung, W. W. K.: A self-rating depression scale. Arch. of General Psychiatry, 12: 63-70, 1965.

外来患者におけるリハビリテーションと QOL の向上

松本美由紀 宮本 清香 臼杵扶佐子

今回、外来患者についての受診当時から現在までの情報をカルテと直接面接法で調査整理し、ADL (Activities of Daily Living) の変化を含め身体機能面を中心に治療場面で観察し得たことをまとめ、水俣病患者の ADL・QOL (Quality of Life) を検討した。

現在、当センターには 60 歳代の成人性水俣病患者、40～50 歳代の胎児・小児性水俣病患者がリハビリ外来に來ている。発症からの期間が長いことや合併症などを考慮にいれて機能維持を目的とした訓練を中心に行い、QOL の面からも観察・援助を行ってきた。その中で 10 年間経過観察し、ADL が著明に改善した 1 例がみられた¹⁾。この症例の問題点は、精神的興奮や緊張により誘発される不随意運動による動作障害及びてんかん発作の合併症があり、これが ADL 制限や行動範囲の制限などをひきおこし、社会生活不適応となって、QOL を下げている原因となっていることである。この問題点に対し、まず在宅訪問から開始し、ADL 訓練、薬物療法、家屋改造の相談を行った。症例は当初、自立している動作は座位保持といざりによる屋内移動のみであったが、8 ヶ月後より外来リハに参加できるようになり、バランス訓練、トイレ動作訓練など行い、次第にタイルモザイクやスキルギャラリーなどの協調・巧緻動作訓練や平行棒内歩行訓練などが可能となっていく。現在では屋内での車椅子移動やトイレ動作が自立し、食事動作も箸の使用が可能となり自立するなど ADL に大きな改善がみられた。それに伴い買い物などの外出も頻繁にできるようになり、茶碗洗いや庭の草むしりなど母親の手伝いを自ら進んで行い、笑顔も多くみられるようになった。症例は手芸が好きなこともあり、作業療法に非常に熱心であった。この症例の場合、作業療法による動作の反復が慣れをおこさせ、動作時の緊張を和らげ、不随意運動に抑制的に作用したことが ADL を向上させる要因となったものと思われる。外来リハと薬物療法により ADL が大いに改善し、それに伴い QOL も大きく向上した例である。

胎児・小児性のほとんどは身体機能改善のための訓練では意欲に欠け、依存的になりがちである。作業場面では、想像力や思考力にも問題があり、自発性に欠けることが多い。彼らがセンターにくる目的は、身体機能の回復訓練を主な目的とするのではなく、愚痴や相談ごとを気軽にできる場所、本来の自分を出せる場所としてセンターを活用し、自分の存在を認識するためでもあると思われる。

QOL には客観的 QOL、認知された QOL、居住環境、主観的幸福感、役割達成感の 5 つの支柱が考えられる。今後、高齢化が進み、老化に伴う合併症が多くなっていくと思われる水俣病患者において、これまでのような機能維持を目的とした訓練のみではなく、生きがいや主観的幸福感の向上など心理面を考慮に入れたリハビリテーションにも取り組んでいく必要があると思われる。

文献：1) 松本美由紀、宮本清香、中村昭範、臼杵扶佐子：総合リハビリテーション 25:753-756,1997.

水俣病における痛覚障害の客観的定量化に関する研究

宮本謙一郎 若宮 純司 満淵 邦彦
竹永 智 有村 公良

水俣病患者の臨床症状および神経症状の経年変化を長期的にフォローアップする際、神経学的診察による主観的な方法と同時に病態を客観的に評価できる電気生理学的方法の開発は急務である。水俣病患者においては痛覚障害は主症状であるが、客観的定量化は困難な状況である。そこで、痛覚障害の定量法を電気生理学的に検討し、補助診断の可能性について検討を加える目的で、CO₂ レーザー刺激装置（日本赤外線工業株製）による痛覚体性感覚誘発電位（痛覚関連電位）測定の方法論を検討した。

正常者について痛覚刺激による体性感覚誘発電位の測定を行い、P250 の加算方法・加算回数などの測定条件の検討を行った。CO₂ レーザー刺激装置の刺激強度は、6W で中・長潜時波形の記録が可能であり、皮膚の損傷は、刺激部位が少し赤くなる程度で、刺激後の痛みはなく、水俣病患者の測定は、十分可能であると考えられた。今後、波形の消失する刺激強度などの検討を行い、長期フォローアップでの水俣病患者の測定を実施していく予定である。

メチル水銀中毒の脳神経細胞死の障害機序に関する研究

宮本謙一郎 村尾 光治 若宮 純司
衛藤 光明 坂本 峰至 徳永 英博
福山 直人 園田 至人 有村 公良

昨年度の研究で、メチル水銀と NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤である MK-801 の同時投与により、メチル水銀幼若ラットにおける大脳皮質神経細胞障害が顕著に抑制され、メチル水銀による神経細胞障害機序に興奮毒性作用を有するグルタミン酸およびグルタミン酸受容体の関与する可能性が示唆された。今年度は、昨年度と同様のモデルで、その機序をさらに詳細に検討する目的で、グルタミン酸受容体の活性化により産生される一酸化窒素（NO）、活性酸素、フリーラジカルの関与について、特に、NO[•]と O₂^{•-}反応して生じ、SH 基の酸化、脂質の過酸化、ミトコンドリア障害、芳香族アミンのニトロ化等を引き起こすことが知られている細胞障害性の強いペルオキシ亜硝酸(ONOO⁻) の指標であるニトロチロシンの産生とメチル水銀中毒神経細胞障害の関係について検討を行った。

Wistar 雄性ラット 16 日齢を使用し、実験群をコントロール群（A 群）、NO 合成酵素活性阻害剤である L-NAME 0.1 mg/kg/day 単独腹腔内投与群（B 群）、NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤である MK-801 0.1 mg/kg/day 単独腹腔内投与群（C 群）、CH₃HgCl と無糖コンデンスミルクおよび水銀と同モルのシステイン混合液を 10 mg/kg/day で 1 日 1 回経口で 7 日間連続投与した群（D 群）、水銀と同時に L-NAME 0.1 mg/kg/day 腹腔内投与群（E 群）および MK-801 0.1 mg/kg/day 腹腔内投与群（F 群）の 6 群に分けた。投与終了後 2 日目に解剖し、3 分以内に脳および小脳を液体窒素で凍結し、測定時まで -80℃ に凍結保存した。ニトロチロシンの測定は、組織を加水分解し、液体クロマトグラフィー装置で測定を行った。ま

た、投与後の臨床症状、病理組織学的所見、行動学的所見、大脳、小脳の総水銀量を測定し、検討を行った。

各実験群の大脳および小脳のチロシンに対するニトロチロシンの産生比は、メチル水銀非投与群である A 群、B 群、C 群はそれぞれ 0% で産生は、認められなかった。メチル水銀投与群では、メチル水銀単独投与群の D 群が $0.162 \pm 0.06\%$ 、 $0.092 \pm 0.01\%$ と有意にニトロチロシンの産生が認められた。また、メチル水銀と同時に NO 阻害剤の L-NAME を投与した E 群は、 $0.014 \pm 0.008\%$ 、 $0.009 \pm 0.006\%$ であり NMDA 型グルタミン酸阻害剤の MK-801 投与群の F 群では、 $0.016 \pm 0.001\%$ 、 $0.025 \pm 0.006\%$ で、両群ともメチル水銀単独投与群に比較し、有意にニトロチロシンの産生が抑制された。一方、病理組織学的検討結果では、メチル水銀単独投与群の D 群が大脳皮質全体に神経細胞障害が認められるのに対し、NO 阻害剤の L-NAME を投与した E 群では、神経細胞障害保護効果は認められなかったが、NMDA 型グルタミン酸阻害剤の MK-801 投与群の F 群では、明らかな大脳皮質神経細胞障害の保護効果が認められた。また、メチル水銀による後肢屈曲交叉発現を MK-801 は抑制した。また、メチル水銀投与群に投与後 2 日目に痙攣の発現が認められた。大脳および小脳の総水銀量の測定は、現在測定を行っている。最近、グルタミン酸受容体、特に NMDA 受容体の活性化により、活性酸素、フリーラジカルが産生され、また、パーキンソン病などいくつかの神経疾患に、NO 由来の活性物質が関与する成績が報告されている。このうち、虚血細胞障害や Glutamate による神経細胞障害については、NO 由来の障害の真の起因分子は、NO 自身ではなく、 ONOO^- であることを示す実験結果が発表されている。また、活性酸素と NO により、アポトーシスが誘導されるが、ミトコンドリア酵素アコニターゼの障害は、NO そのものより、 ONOO^- によって強力に障害を受けることが明らかになっている。メチル水銀中毒ラットの大脳及び小脳で ONOO^- 産生の指標であるニトロチロシンが検出され、MK-801 及び L-NAME により、ニトロチロシンの産生が抑制されたこと。また、病理組織学的に NO 自身の産生を抑制する L-NAME のメチル水銀と同時投与では、大脳皮質神経細胞障害保護効果は認められず、MK-801 の同時投与では認められた。

このことは、メチル水銀中毒における神経細胞障害機序に Glutamate が細胞障害のトリガーになり、また NO もかかわるが、細胞障害の真の原因は NO 自身ではなく、NO と活性酸素・フリーラジカルの反応産物である ONOO^- が密接に関与している可能性が示唆された。

有機水銀中毒症におけるキレート剤の効果

村尾 光治 宮本謙一郎 若宮 純司

金属排泄キレート剤が各種開発されつつあるが、有機水銀中毒に関する効果は、単剤での効果判定のみがなされており、多剤併用効果についての検討はされていない。そこで、有機水銀中毒症における急性期治療法の一つであるキレート剤の多剤併用効果について検討した。7 週齢ウィスター系雄性ラットに塩化メチル水銀 5 mg/kg/day を 10 日間経口投与し急性有機水銀中毒を発症させ、投与終了後 7 日目から diethyldithiocarbamate (DED) および dimercaptosuccinic acid (DMSA) を 40 mg/kg/day を 10 日間単独あるいは併用にて腹腔内投与し、実験開始 30 日目にラットを生理食塩水で環流し血液・脳・肝臓・腎臓などの残留水銀濃度を金アマルガム酸素燃焼法にて測定した。塩化メチル水銀 5 mg/kg/day を 10 日間経口投

与後 20 日目の血中水銀濃度は 13.6 ± 2.9 ppm であった。キレート剤の単独投与により血中水銀量は低下したがその水銀排泄効果は DED より DMSA の方が強かった。DED は脂溶性の薬剤で細胞内からの水銀排泄効果があるといわれているが今回の併用投与実験で水銀排泄相乗効果は有意な差はみられなかったが DMSA と併用することで水銀の排泄に効果があることが示された。

有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究

若宮 純司 後藤 正道 東海林幹夫

水俣病では広範に脳が障害されるにもかかわらず、知的機能の障害は少ない。平成 5 年度で報告したように、長谷川式簡易痴呆スケールではかえって非痴呆に属し、解答時間は地域住民と比較すると短く、老化にともなう痴呆は少ないと考えられた。そこで、老化にともなう痴呆をおこしにくくする可能性の有無、および有機水銀の知的機能に及ぼす影響が少ないメカニズムについて検討を加えた。

対象は鹿児島大学で剖検された水俣病患者 5 例(平均年齢 83 歳)と対照として痴呆のない高齢者剖検例 5 例(平均年齢 83 歳)である。ホルマリン固定脳から採取した大脳前頭葉(上前頭回)と海馬(外側膝状体を通る矢状断)のパラフィンブロックの 5 ミクロン切片を用いた。アルツハイマー病の病理学的診断において重要な老人斑とアルツハイマー原線維変化については各々、アミロイドβ蛋白と tau 蛋白に対するマウスモノクローナル抗体を用いて elite-ABC 法の免疫組織化学で行う、DAB 発色、ヘマトキシリンによる核染色を施した。なお、β蛋白染色は蟻酸による前処理(100%蟻酸で 10 分処理)を行った。

β蛋白染色では、前頭葉において病巣部位が見られたのは、水俣病 1 例に対して対照は 2 例であり、脳表面の血管周囲に陽性所見が得られたのは水俣病 1 例に対して対照は 2 例であった。また、海馬において病巣部位が見られたのは、水俣病 0 例に対して対照は 2 例であり、脳表面の血管周囲に陽性所見が得られたのは水俣病 1 例に対して対照は 2 例であった。

tau 蛋白染色では、前頭葉においては水俣病・対照とも病巣部位はなかった。また、海馬において、病巣部位が見られたのは水俣病 1 例に対して対照は 4 例であった。

β蛋白陽性は老人斑に相当し、tau 蛋白陽性は神経細胞内の原線維変化に相当するものであることから、同一年齢層の非痴呆症例と比較して水俣病ではアルツハイマー病に見られる病理学的変化は少ない傾向が見られた。今回は症例数が少ないため結論は出せないが、今後、例数を増やして病理学的検索を行うとともにアルミニウムやセレンの含量を検討するつもりである。また、アルツハイマー変性疾患モデルマウスやサルにおいても検討を加えるつもりである。

有機水銀中毒が筋肉に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究

臼杵扶佐子 安武 章 松本美由紀
樋口 逸郎

有機水銀中毒では、四肢脱力、筋衰弱、易疲労性、muscle cramp などの筋症状がみられる。これまで、有機水銀中毒による神経筋接合部の障害の報告はあるが、筋組織への直接的な影響を検討した報告はない。有機水銀中毒による筋障害の有無を明らかにする目的で、昨年度に引き続き有機水銀中毒モデルラットを用いて検討した。

モデルラットとして、1) 急性発症モデルラット (MeHgCl 5 mg/kg/day x 12 日投与後 7 日目) 2) 慢性メチル水銀中毒モデルラット (200 µg/kg/day x 6 ヶ月、12 ヶ月、14 ヶ月、16 ヶ月、18 ヶ月 投与) を対象とし、筋肉 (EDL (Extensor digitorum longus), Soleus) および各臓器 (小脳、大脳皮質、肝臓、腎臓) の総水銀および無機水銀含量の測定を行うとともに、EDL、Soleus 筋肉の凍結切片における筋組織化学的検討 (H&E、modified Gomori-Trichrome、PAS、oil red O、NADH、ATPase、acid phosphatase、succinate dehydrogenase (SDH)、cytochrome c oxidase (CCO)、myoadenylate deaminase 染色) を行った。

急性発症モデルラットでは、筋肉内総水銀含量は EDL、Soleus とともに 37.3 µg/g で腎臓(75.8 µg/g)、肝臓(54.8 µg/g)、大脳皮質(41.3 µg/g)に続いて高値であったが、無機水銀の含量は腎臓、肝臓に比し微量であった。筋組織化学的には、ミトコンドリアの多い Soleus 筋肉でミトコンドリア酵素である CCO、SDH 活性染色が低下していた。筋原性および神経原性変化は認められなかった (Toxicology letters, in press)。一方、慢性メチル水銀中毒モデルラットでは、総水銀含量は腎臓>>肝臓>>Soleus, EDL>大脳皮質、小脳の順で、筋では腎臓の 1/15、肝臓の 1/3、大脳、小脳の 1.5~2 倍の蓄積量であった。腎臓、肝臓では経時的に増加が認められたが、筋肉、大脳皮質、小脳では 6 ヶ月以降の増加は軽度であった。無機水銀含量は、腎臓>>肝臓>>小脳>大脳皮質>Soleus> EDL の順で、無機水銀の総水銀に対する比率は、腎臓、肝臓、小脳では各々約 50 %、30 %、6 %であったが、筋肉では Soleus でも 1 %と少なかった。筋組織化学的には、個体差はあるものの、Soleus 筋肉で CCO、SDH 活性染色が control に比し低下の傾向を認め、メチル水銀によるミトコンドリア障害が疑われた。しかし、18 ヶ月投与後でもミトコンドリア酵素活性低下が疑われるのみで、ミオパチーの変化は認められなかった。

以上より、有機水銀中毒では、筋肉においてミトコンドリア酵素である CCO、SDH の活性低下がおこることが明らかになった。これらの酵素活性の低下は TCA cycle を抑制し、ミトコンドリアエネルギー代謝障害をひきおこす。水俣病患者で多くみられる易疲労性、脱力感は、このミトコンドリアエネルギー代謝障害が一因となっている可能性が考えられる。メチル水銀曝露によりミオパチー変化が出現するかどうかは、今後さらに投与量、投与期間を変化させて検討することが必要である。

メチル水銀が細胞老化に及ぼす影響に関する基礎的研究

臼杵扶佐子 石浦 章一

近年、細胞老化をひきおこす重要因子として活性酸素などの酸化傷害や環境ストレスが注目されてきている。メチル水銀は細胞内で活性酸素を発生させることが知られている。そこでメチル水銀と細胞老化とのかかわりを明らかにするために、環境ストレスの影響を反映しやすく、その影響を解析しやすい 2 つの細胞解析系を確立し、この解析系を用いてメチル水銀による細胞傷害および防御因子について検討した。

NGF 投与にて神経細胞へ分化するラットの cell line PC12 に細胞老化原因物質として知られるアミロイドβ蛋白質の前駆体であるアミロイド前駆体蛋白質(APP)の cDNA を遺伝子導入し、昨年度に引き続きクローニングを継続して行い、APP 遺伝子の安定発現細胞株を得た。メチル水銀を投与後の WST-1 活性を指標とした細胞毒性の検討では、EC₅₀ が 0.3 μM と非常に感受性が高かった。しかし、抗酸化剤である trolox を同時投与すると細胞毒性の回復が認められ、本細胞のメチル水銀細胞毒性に酸化ストレスが関与していることが示唆された。さらに progeria の症状がみられる神経筋疾患である myotonic dystrophy の原因遺伝子ヒトミオトニンプロテインキナーゼ(MtPK) cDNA を遺伝子導入して得られた MtPK 安定発現細胞株では、メチル水銀 1 μM 添加 24hr 後、TUNEL 法による組織化学的な検討で断片 DNA の陽性所見を多数認め、また細胞より抽出した DNA の電気泳動で DNA ladder の所見を得た。従って、組織化学的、生化学的に DNA の断片化が認められ、メチル水銀によるアポトーシスを確認した。このアポトーシスは、抗酸化剤である trolox を同時投与すると抑制可能であり、このメチル水銀細胞毒性に酸化ストレスが関与していることが示唆された (Neuro Report, in press)。

以上、遺伝子導入によりメチル水銀の影響を反映しやすい 2 つの細胞解析系を得、メチル水銀が誘発する酸化ストレスによるアポトーシス傷害を確認した。今後さらに、メチル水銀が誘発する酸化ストレスによるアポトーシス傷害に関し、細胞傷害機構および細胞防御の両面から検討する予定である。

長期微量メチル水銀曝露のサルへの影響 —カニクイザルの胎児毒性に関する研究—

村尾 光治 若宮 純司 宮本謙一郎
中野 篤浩 安武 章 衛藤 光明

動物実験によるメチル水銀毒性発現について、ヒトへの外挿を考慮する場合、霊長類であるサルでの研究が有意義である。本実験ではイラクでのメチル水銀中毒で示されている視覚障害発現血中濃度 (1-2 ppm) 程度の血中濃度が長期維持された妊娠サルを用い、胎児への影響を検討した。妊娠可能な雌ザルをペアリングし、妊娠確認後 1 ppm のメチル水銀を給水瓶から出産まで自由に与えた。出産後子ザルの運動量を赤外線 (体温) 検出センサーを採用した自発運動量測定システムを用い、毎日 2 時間測定した。平成 9 年 3 月カニクイザル (No.118) の妊娠が確認されたのでメチル水銀含有水を給水瓶より出産まで自由に与えた。7 月 9 日、350 g の雄性子ザルが生まれた。生後の観察では外見的に異常は認められず原始反射も正常であった。一般行動観察では捕まり立ちやブラ下がりなどかなり早い時期からみられ、協調運動・筋力低下のような水銀中毒特有の症状はみられなかった。出産時の血中水銀量は母ザルが 0.857 ppm で子ザルは 1.810 ppm で母ザルの約 2 倍の水銀濃度であった。生後の運動量は、成長とともに増加した。今回対照としてのコントロールザルとの比較ができていないが、1 ppm よりも少し高濃度で胎児サルへの影響が発現しそうである。

水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究 —マーモセットのメチル水銀中毒の実験病理学的研究—

衛藤 光明 安武 章 桑名 貴
興梠 征典 秋間 道夫 下関 敏江
徳永 英博

ヒト水俣病の神経系病変発生部位には一定のパターンがあり、特に成人型および小児型の大脳にはその病巣局在性が明らかである。つまり、後頭葉鳥距野前位部、中心後回、中心前回、横側頭回の第2～3層の神経細胞脱落が認められる。これらの発生機序に関しては、仮説の域を出ていないので、この大脳病変の選択的傷害の発生機序を究明する事を目的とする。メチル水銀中毒では種差があり、げっ歯類では末梢神経病変が強い。コモン・マーモセット (Common Marmoset) を用いたメチル水銀中毒病変はヒト水俣病との類似性が強く、松村ら¹⁾、Matsumura et al.²⁾ によって神経眼科的分野の研究に用いられた。

神経系を中心に毒性発現の中毒量を、血中水銀濃度をモニターしながら急性発症に至る投与量の検討と、剖検による病理学検討を行った。大脳、小脳、肝臓、腎臓における総水銀および無機水銀の値の測定と水銀組織化学反応を施した。また、MRI 画像の作製および血管構築の写真作製を行った。

剖検検索がなされた2例 (マーモセット A, B) についての病理所見を述べる。マーモセット A は大脳後頭葉鳥距野を中心に、大脳皮質のほぼ全層にわたり微小空胞変性、神経細胞の脱落とグリオーシスを認める。髄質の萎縮とグリオーシスを伴っている。くも膜の浮腫と血管拡張も見られる。小脳では、分子層の空胞変性、プルキンエ細胞の脱落とその脱落部の空胞変性が見られる。脊髄末梢神経では、前根神経、後根神経共に髄鞘の膨化腫脹があり軸索の変性崩壊が見られる。後根神経の線維脱落がより強く、小型神経線維の増加と膠原線維の増加を認める。坐骨神経の中樞側、末梢側共に、髄鞘の数珠玉状の腫脹と軸索の崩壊を見る。腎臓、肝臓の水銀組織化学反応は強陽性。マーモセット B の大脳病変は A と類似している。小脳では、顆粒細胞の著しい脱落減数があり、分子層に軽度微小空胞変性が見られる。プルキンエ細胞の脱落部にグリア細胞の増加を認める。脊髄では、前根、後根神経共に髄鞘の腫脹があり、神経線維の大小不同を認める。腰髄の側索錐体路の変性変化を認める。坐骨神経は A とほぼ同様である。腎臓、肝臓の水銀組織化学反応は強陽性。MRI と血管構築については他の実験2例 (マーモセット E, G) についても撮影されており病変との対比を行っている。

実験的にコモン・マーモセットに亜急性発症のメチル水銀中毒症を惹起して、神経病理学的変化を光学顕微鏡レベルで観察し、水銀組織化学反応で無機水銀の組織内の沈着程度を検討した。大脳、小脳、末梢神経病変が顕著に現れ、病変出現のパターンがヒト水俣病に類似しており、水俣病の実験モデルとして他の動物 (カニクイサルは小脳病変が見られない) より優れており、個体差は見られるものの、メチル水銀中毒における発症閾値の推定および病変局在性の解明に有用であると考えられる。血中水銀濃度を経時的にモニターして、発症閾値 (8～10 ppm) が推定されたことは、軽症ないし中等症の長期経過水俣病のモデル作成が可能になったと言える。尚、MRI および血管構築に関しての分析検討はできていないので、症例を増やして病理所見との対比を行うと共に、機能面での検索で免疫組織化学反応を加えて選択的傷害の発生機序について継続研究を行う。

- 文献：1) 松村 明, 古吉直彦, 尾崎峯尾, 岡村良一, 衛藤光明：小型サル (Common Marmoset) の実験的メチル水銀中毒症に関する研究, 神経眼科 7 (4): 414-420, 1990.
- 2) Matsumura, K., Eto, K., Furuyoshi, N., and Okamura, R.: Disturbances of accommodation in Minamata disease. A neuropathological study of methylmercury toxicity in common marmoset monkeys. Neuro-ophthalmology 13 (6): 331-339, 1993.

水俣病剖検例 (1956 年—1973 年) の臓器水銀およびセレン濃度に関する研究

衛藤 光明 安武 章 中野 篤浩
滝澤 行雄

水俣病剖検例約 450 例の臓器水銀値については、既に滝澤らによって分析され、測定値が記載されている¹⁾。また対照値の臓器水銀値も既報されている²⁾。しかしながら、急性発症例から慢性例初期の測定値の中で、肝臓および腎臓の水銀分析がジチゾン法でなされており、さらに一部の臓器に関してメチル水銀の定量値がないことから、この分析値を補完する必要がある。この際、大脳および小脳も再検して、従来値と比較する。また各臓器のセレン濃度の測定を行い、水銀値との相関関係の有無を検討する。

1956 年から 1973 年までの剖検例 47 例の、大脳、小脳、肝臓、腎臓の総水銀、メチル水銀、無機水銀およびセレン濃度を測定した。各臓器約 0.2～0.3 g を採取し、蒸留水を用いて、ポリトロンホモジナイザーで 10 % (W/V) ホモジネートとした。1) 総水銀はホモジネートを 2N NaOH で 2 倍に希釈、加熱して可溶化後、分析した。2) 無機水銀はホモジネート (0.25 ml) を塩酸酸性とした後、トルエン抽出を 5 回繰り返し、ついで石油エーテルで洗浄後、アスピレータで有機溶媒を完全に除去した。水相を NaOH で中和後、無機水銀試料として、上記同様に分析した。また、3) メチル水銀はホモジネート (0.25 ml) を塩酸酸性とした後、1 ml のトルエンで抽出。トルエン相 (0.5 ml) のメチル水銀を 4 mM グルタチオン / 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.5, 0.25 ml) に逆抽出し、トルエン相を除去した。上記のように石油エーテルで有機溶媒を完全に除去した後、塩酸酸性とし、0.5 ml のトルエンで抽出し、メチル水銀試料とした。

セレンの測定方法は、各臓器試料約 0.2～0.3 g を目盛り付き分解管に秤量採取し、濃硝酸 2 ml、濃過塩素酸 1 ml を加え、アルミブロックバスにて加熱分解した。残存硝酸のなくなるまで加熱処理を行った。放冷後、濃硝酸 2 ml を加え、再度 100^oC で 30 分間加熱し、亜セレン酸に還元した。これに水を加えて全量を 5 ml にして適当量を採取し、0.05 % ジチゾン・トルエン溶液で 10 分間振とうして抽出した。この抽出液をトルエンで適当に希釈し、フレイムレス原子吸光法で測定した。また、関東化学の原子吸光分析用セレン標準液を希釈し、100 ng のセレンを同様に処理して核量線を作成した。

今年度は 47 例の大脳、小脳、肝臓、腎臓の総水銀、メチル水銀および無機水銀濃度を測定した。肝臓、腎臓では全症例において無機水銀の占める割合が多く、とくに腎臓では全例が 80～100 % を占めていた。また、大脳、小脳、では総水銀濃度が 5 ppm 以上の高値を示す臨床経過の短い例ではメチル水銀の占める割合が多い (約 50 % 前後) 傾向にあり、さらに、総水銀値が 0.3 ppm 以下の低い症例になるとメチル

水銀の占める割合が高くなる傾向にある事が判明した。セレン濃度は現在測定中である。

水銀定量に関しては、ホルマリン長期固定組織はホモジナイザーのみでは十分に均一化されないために、最終的にはアルカリ処理可溶化する必要がある。今後各臓器における総水銀中の無機水銀およびメチル水銀の占める割合を比較して、その推移を経時的に検討して、臨床像との対比を統計処理し、発症量の推定や各臓器の水銀代謝に関する研究を継続する。

文献： 1) 武内忠男, 衛藤光明, 徳永英博, 滝澤行雄：水俣病の全病理解剖例についての水銀の脳・肝・腎における動向と病変の程度について(1956～1989), 尚綱紀要, 23: 9-31, 1991.
2) 衛藤光明, 須田郁夫, 滝澤行雄, 武藤 一, 徳永英博, 岩崎浩子：最近（1987～1991）の水銀非汚染地区住民剖検例の臓器水銀値及び水銀組織化学反応について
—熊本県内と東京都内住民の比較検討— 熊本医学会雑誌, 67(1): 1993.

3. 基礎研究部 研究の概要

基礎研究部は、水銀化合物の生体内における毒性発現機序に関する研究を、また、一方で環境中における水銀の動態に関する研究を進めてきた。前者では、水銀化合物による胎児毒性の解明と中毒発現の機序解明等の毒性学的並びに基礎医学的研究を行ってきた。後者では、水俣湾底質から採取した水銀耐性菌の分類学的研究から、耐性発現遺伝子の特性に関する分子生物学的研究と続き、更にその利用による環境浄化法開発の研究へと続いている。平成8年7月の改組により研究所の名称が水俣病総合研究センターと変わり、全所的に国際協力を中心にした総合的水俣病研究を推進していくことになった。基礎研究部の実験的研究にも新たな展開が求められている。現在、日本国内には健康に影響を及ぼすような水銀汚染はなくなったが、ブラジル等の発展途上国においては金採掘や産業活動等により大規模な水銀汚染が進行している。これらの水銀汚染地域の住民は、水俣病の様な中毒症の発現は見られていないが、低濃度から中濃度の水銀曝露を長期間受けている。この水銀の長期曝露の健康影響への危惧は国際的にも問題ともなっており、このような状況から、当研究センターが行なう国際共同研究としての海外調査と車の両輪を形成できるように、実験的研究も、診断法や治療法の基礎となる研究から、低濃度長期曝露の影響解明、特に胎児への低濃度曝露の影響研究等への方向転換を図らねばならない。

また、当研究部においては昨年7月足立達美研究員が国立環境研究所へ配置替えになり、同時に国立環境研究所から山根一祐研究員が配置替えで着任した。

当研究部で本年度の主要な研究課題は以下の通りである。

1. 生殖毒性影響に関する実験的研究
 - 1) 生殖系列への毒性影響に関する基盤研究
 - 2) 生殖巣構成細胞への発生毒性影響に関する研究
2. 各種ヒト培養細胞での *in vitro* における有機、無機水銀の細胞内分布の検討
3. 脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究
4. メチル水銀中毒による運動障害メカニズムの検討
5. 水俣湾海水中の水銀分解細菌の研究
6. 水銀の生体内動態（金属水銀の酸化）に関する研究
7. 生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

各研究課題の担当室と概略は以下の通りである。

病理室は課題1. と課題2. を担当した。課題1-1) においては、前年度に続きメチル水銀の次世代影響の評価法を確立する為に始原生殖細胞の単離法、培養条件、凍結保存法の改良を進め、特にこの細胞の増殖法の再現性を高めた。課題1-2) においても、前年度に続きメチル水銀の発生初期の生殖巣への毒性影響を解明する為に鳥類胚をモデルとした実験系の開発を進めた。課題2においては、ヒト由来細胞を用いてメチル水銀と無機水銀の感受性や細胞内分布の比較を開始した。また、平成6年度からの科学技術振興事業団・さがけ21の「遺伝と変化」における課題「異種間キメラでの始原生殖細胞の移住のメカニズムと分化」に関する最終年度の研究も行なった。

生化学室は課題 3. 課題 4. を担当した。課題 3. では前年度に続き脳メタロチオネインのゲル電気泳動法の開発、水銀蒸気曝露における脳メタロチオネイン誘導と酸化ストレスの関係、脳メタロチオネインの X 線感受性への影響などを検討した。課題 4. も年度途中からの新規の課題で運動障害のメカニズムをエネルギー代謝の面からの検討を開始した。また、生理室は課題 5. 課題 6. を担当した。課題 5. は生物利用による環境浄化法の開発と浄化処理後の環境の安全性の評価法の開発を目指すもので、二次目の重点研究の初年度に当たる。水俣湾から水銀耐性菌を採取し、水銀揮発化の反応条件や、始原生殖細胞を用いての安全性評価法の検討を開始した。課題 6. においては、環境中と生体内における原子状水銀の酸化反応機構を検討した。また、本年度から科学技術振興事業団の戦略基礎研究において課題 [有機水銀分解菌の単離と諸性質] の研究も行なった。

課題 7. においては、セレンの有機溶媒抽出によるフレイムレス原子吸光法による測定法を開発した。

中野 篤浩

生殖毒性影響に関する実験研究

1) 生殖系列への毒性影響に関する基盤研究

桑名 貴 内田 達也 松居 靖久
安部 眞一

胎児に対するメチル水銀の遺伝毒性を詳細に検討することの必要性は、IPCS90 でも指摘されている通りである。本研究では、次世代を担う生殖巣の重要な構成因子となる生殖系列の細胞（始原生殖細胞、生殖原細胞、精子形成過程の細胞、卵子形成過程の細胞、精子、卵子）に注目し、実験動物を用いて発生初期における生殖系列細胞に対するメチル水銀の毒性を解析するための基礎研究を遂行する¹⁾。

生殖系列に属する細胞は直接、次世代を担うことから、これに対する毒性評価を行うことは重要かつ緊急の課題となる。既に、始原生殖細胞（Primordial germ cells; PGC）を用いた生殖系列に対する直接の毒性影響を評価するための実験系を開発している。本研究ではこの系を発展させて、①毒性評価の材料として用いる細胞を従来の PGC から範囲を広げて生殖原細胞や精原細胞、卵原細胞が利用可能かどうかを検討した。また、②再現性のある方法とするために、PGC ならびに生殖原細胞（Germ cells; GC）を試験管内で PGC や GC の性質を保ったまま増殖させる条件を検討し、本研究課題への応用を検討した。

メチル水銀による後世代に対する毒性影響を検討する実験系の確立に資するために、本年度は羊膜類胚を用いて以下の研究を行った。

将来の精子や卵子の祖細胞である PGC の単離精製法、培養液、凍結保存法等を改良するとともに、単離した PGC を *in vitro* で長期培養するための培養条件を検討し、その増殖条件を検討した。具体的には、SPF ニワトリ胚からの PGC を *in vitro* に採りだし、96 穴マイクロプレート内で KAv-1 Medium (Kuwana's Avian 1st Medium)²⁾ を基本として各種の細胞成長因子を添加して PGC に対する増殖効果を検討した。この結果を受けて、樹立ニワトリ細胞株による PGC の維持増殖の条件を検討し、加えて既に生殖巣内に定着して分化を開始している生殖系列の細胞（本年度は生殖原細胞; GC）を *in vitro* で増殖させるために、

胚の生殖巣を KAv-1 Medium を用いて培養して GC の培養条件を検討した。

生殖系列に対するメチル水銀の毒性影響を検討する系の確立のために前年度に引き続き、PGC の単離法、培養条件、凍結保存法の改良を行った。単離法に関しては単離 3 時間後の始原生殖細胞の生存率は常に 95% 以上として安定させることが可能となった。培養条件に関しては、従来の培養液の改良と共培養する体細胞由来の線維芽細胞を選別することによって PGC 増殖率を改良した。この際に、共培養に用いる線維芽細胞 (CSPF-16WE) の増殖を停止させることが必用なために、不活化の条件を決定するために X 線照射、ブスルファン処理の方法の検討を行った。結果的には、この両者の方法のうち抗生物質による不活化が再現性の面で優れていた。このために、ブスルファン処理の条件を検討して樹立線維芽細胞に最適な処理方法として Kav-1 Medium で培養しながら 2 時間、濃度 4 µg/mL で処理することにより最適の培養基質用の線維芽細胞を得られるとの結果を得た。

以上のような培養系の検討を行った結果、本年度の成果として単離した PGC を 7 日間培養することで約 100 倍強の細胞増殖を再現できるようになった。更に、この培養細胞は比較的凍結保存とその後の融解操作に強い為に今後、凍結保存によって大量の細胞を蓄積可能となった。

文献：1) Kuwana, T. Migration of avian primordial germ cells toward the gonadal anlage. *Develop. Growth & Differ.*, 35(3): 237-243, 1993.

2) Kuwana, T., Hashimoto, K., Nakanishi, A., Yasuda, Y., Tajima, A. and Naito, M. Long-term culture of avian embryonic cells in vitro. *Int. J. Develop. Biol.*, 40: 1061-1064, 1996.

生殖毒性影響に関する実験研究

2) 生殖巣構成細胞への発生毒性影響に関する研究

桑名 貴 Teresa Rogulska

初期発生過程での生殖巣形成へのメチル水銀の影響を実験動物を用いて解析する場合、母体経由、もしくは直接胚にメチル水銀を投与する方法では、生殖巣を構成する細胞に対する直接的な影響なのか、他組織（または胚全体）への影響からくる二次的影響なのかが判定できない。

本研究では、メチル水銀の後世代への毒性影響を検討するために次世代を担う生殖巣を構成する体細胞成分に焦点を絞って¹⁾、発生初期の生殖巣への毒性影響を解明することを目標として、生殖巣を構成する体細胞に対する毒性影響を評価する実験系を鳥類胚をモデルとして研究を行った。

本研究での影響評価を行う項目は以下の項目とした。

- ①PGC に対する誘引因子への影響
- ②PGC と体細胞との接着性と相互作用への影響
- ③PGC から GC へ分化させる因子への影響
- ④減数分裂が開始する時間スケジュールへの影響

生殖巣構成体細胞に対する発生影響を検討するためのコントロールとして、①孵卵 3～5 日のウズラ、

ニワトリ胚の生殖巣から生殖系列の細胞をのぞいて体細胞のみを *in vitro* で培養した。②更に、生殖巣の体細胞性の細胞に対する影響を検討するために、胚手術が可能である鳥類胚を用いて以下の研究を遂行する。まず、胚の予定生殖巣域を生体外に取り出して、予め生殖巣域を含む下半身を外科的に切除したホスト胚に移植する。この系を、ニワトリ胚とウズラ胚との間で行い、ホスト胚の PGC が移植した生殖巣原基（予定生殖巣）に誘引される比率を検討した。

本年度は、PGC と体細胞との接着性を検討する材料として、生殖巣原基からの体細胞系の培養株の樹立を行うことが出来た。また、ウズラ胚の予定生殖巣域をニワトリ胚（予め生殖巣域を切除）に移植した。この実験系で、ホスト胚の PGC はウズラ生殖巣原基に誘引されることがわかったため、今後はメチル水銀毒性影響評価の基礎となる減数分裂の開始時期を含めた知見の蓄積が必要となる。

文献：1) Rogulska, T., Ozdzenski, W. and Komar, A.

Behavior of mouse primordial germ cells in the chick embryo.

J. Embryol. Exp. Morph., 25: 115-164, 1971.

各種ヒト培養細胞での *in vitro* における有機・無機水銀の細胞内分布の検討 —各種培養細胞間における水銀感受性の違いの検討—

荒巻 亮二 中野 篤浩 安武 章
安徳 重敏 岩城 徹

培養細胞の水銀毒性に対する感受性の違いについて種々の報告があるが、これらの値は各研究室間での培養条件の違いによって異なった値になるといわれていることから、まず当研究室で培養を行っている細胞群について、その水銀感受性をコロニー法等を用いて求めた。実験にはチャイニーズハムスター卵巣由来の Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞とヒト子宮癌由来の HeLa-S3 細胞を用いた。

コロニー法による生残率の測定では、連続曝露において $0.5 \mu\text{M}$ 以上のメチル水銀で毒性が見られるようになり、メチル水銀濃度の上昇と共に指数関数的に生残率の低下が見られた。また $2.5 \mu\text{M}$ 以上の濃度では HeLa-S3 細胞が CHO 細胞より高感受性となり、 $5 \mu\text{M}$ では CHO 細胞との間で 10 倍以上の生残率の違いが見られた。増殖曲線では CHO 細胞にメチル水銀を投与後 3 日目までの増殖の観察を行ったが $1 \mu\text{M}$ 以下では非曝露群との間に差は見られず、 $2.5 \mu\text{M}$ 以上で増殖の低下が見られた。トリパンブルー染色細胞の出現についてはメチル水銀投与 2 日目までは見られず、3 日後から $2.5 \mu\text{M}$ 以上で染色細胞（死細胞）の出現が見られた。無機水銀の毒性については、両細胞ともにコロニー法で $10 \mu\text{M}$ 投与でも生残率の低下は見られずメチル水銀毒性との間に大きな違いが見られ、CHO 細胞においては 10 % 生存率がメチル水銀で $3 \mu\text{M}$ に対して無機水銀は $40 \mu\text{M}$ 以上となり、同じ程度の毒性を示すのに 10 倍以上の濃度の差が見られた。細胞間での無機水銀感受性の違いも HeLa 細胞がより高感受性であり、50 % 生残率で CHO 細胞が $25 \mu\text{M}$ であるのに対して HeLa 細胞は $13 \mu\text{M}$ となり、HeLa 細胞が有機・無機水銀共に CHO より高感受性であることがわかった。

脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究 第2報. 脳メタロチオネイン誘導モデルラットにおける酸化ストレス

安武 章 中野 篤浩 平山紀美子

各種重金属やストレスによって誘導されるメタロチオネイン (MT) は各組織に広く分布し、生体内で重金属のキレートリングやフリーラジカルの捕捉に寄与する。昨年度は水銀化合物の脳組織移行性を利用して、ラット脳における MT の誘導を試み、金属水銀蒸気に曝露することによって、2 週間以上にわたって高レベル (対照の 2 倍) の脳 MT を維持するモデルラットを作成することができた¹⁾。今年度は、本モデルラットにおける水銀蒸気処理によるストレスの程度について検討した。曝露終了後、ラットは一時的な体重の減少がおこるのみで、行動変化等の神経症状は観察されなかった。脳の過酸化脂質レベルは、曝露終了翌日には対照群に比べて 33 % の上昇を示すが、その後徐々に減少し、2 週間後には対照群の値まで低下した。また、SOD 活性は曝露直後にはほとんど変化が認められなかったが、時間経過とともにわずかに上昇する傾向を示した。一方、脳の 10 倍以上 (114 µg/g) の水銀蓄積が認められた腎臓では、過酸化脂質の上昇はほとんどおこらず、水銀蒸気曝露によって蓄積した水銀 (大半が Hg²⁺ と考えられる) による膜脂質への影響は小さいことを示唆した。しかし、腎臓の細胞質では顕著な変化が観察された。MT レベルは曝露終了翌日には対照の 17 倍まで上昇し、その後減少はするが 3 週間後でも 7 倍のレベルを示した。曝露の影響は抗酸化酵素活性でも観察され、曝露終了翌日の SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性がそれぞれ、23 %、38 %、および 32 % の低下を示した。このうち、前二者の活性はその後 3 週間で徐々に対照値近くまで回復したが、グルタチオンペルオキシダーゼ活性の回復は遅く、3 週間後でも対照の 75 % の値に止まった。このことは、この酵素が水銀毒性に極めて敏感であることと、3 週間後の腎臓に依然、40 µg/g 近い水銀が蓄積していることに関連すると考えられる。また、肝臓での変化は、曝露直後にのみ MT レベルの上昇が観察されるが、抗酸化酵素活性、過酸化脂質に対する影響はほとんど観察されなかった。以上のように、今回の水銀蒸気曝露ラットモデルでは、高濃度の水銀蓄積がおこる腎臓を中心に、可逆的ではあるが、酸化障害のおこっていることがわかった。

文献 : 1) Yasutake, A., Nakano, A. and Hirayama, K., Induction by mercury compounds of brain metallothionein in rats: Hg⁰ exposure induces long-lived brain metallothionein. Arch. Toxicol., 72: 187-191, 1998.

メチル水銀中毒による運動障害のメカニズムに関する研究

山根 一祐 安武 章 中野 篤浩
坂本 峰至 宮本謙一郎 三森 文行

メチル水銀中毒の主要症状の一つに運動障害がある。動物実験からメチル水銀により筋の無力化、後肢交叉等の運動障害が引き起こされることが確認されているが、運動障害発生のメカニズムについては

依然不明な点が多い。メチル水銀による運動障害発生のメカニズムを解明する一環として、メチル水銀中毒ラット骨格筋におけるエネルギー代謝障害について検討した。

ラット (Wistar, 12 週令) にメチル水銀を経口投与 (5 mg Hg/kg, 12 日間) し、メチル水銀中毒モデルとした。投与終了後、後肢交叉、後足引きずり等の現象から運動障害の発生を確認した。動物をハロセン吸入麻酔下で生体 NMR 装置内に置き、座骨神経電気刺激 (1 Hz) により腓腹筋に単収縮を惹起した。発生する収縮力を独自に開発した光学式張力計で測定すると同時に ^{31}P NMR spectroscopy により運動中の骨格筋のクレアチンリン酸および無機リン酸の変動および細胞内 pH を測定し、骨格筋エネルギー代謝の検討を行った。

メチル水銀投与ラットでは、座骨神経電気刺激により発生する筋収縮力がコントロールに比べ有意に低かった。また ^{31}P NMR spectroscopy 測定からメチル水銀投与ラットでは運動中の細胞内 pH 低下がコントロールに比べ起こりにくいことが明らかになった。運動中の細胞内 pH の低下は、解糖系発動による過剰乳酸産生を反映するといわれていることから、メチル水銀投与ラットでは運動に伴う骨格筋の解糖系の発動が起こりにくいと考えられる。骨格筋における解糖系の障害を検討するため、水銀により特異的に阻害を受けることが知られている酵素である phosphoglyceric acid mutase (PGAM) に注目し、メチル水銀投与ラット腓腹筋の PGAM 酵素活性を測定した。PGAM 活性は、コントロール群の腓腹筋では 1.41-U/mg protein であるのに対し、メチル水銀投与群では 1.24 U/mg protein と有意に活性が低下していた。以上の結果からメチル水銀中毒ラット骨格筋では PGAM 等の酵素活性の阻害などにより解糖系糖代謝に障害が起こる可能性が示唆された。

水俣湾海水中的の水銀分解細菌の研究

中村 邦彦 古川 謙介 境 正志

これまでの研究で、高濃度の水銀を含んでいる水俣湾のヘドロでは、いろいろな水銀化合物に耐性のある水銀耐性細菌や水銀化合物を分解できる水銀分解細菌の出現頻度が、水銀汚染のない近くの海域に比べて、かなり高いことが明らかになった。そこで、今回は、ヘドロとは別の種類の細菌が住んでいる、水俣湾海水について、水銀分解細菌の出現やその細菌の性状について検討した。

海水のサンプリングは、平成 9 年の 4 月から 8 月までの期間に水俣湾から 8 回、水銀汚染のない対照地点として熊本県の湯之児および鹿児島県の米ノ津から 6 回の計 14 回行い、水銀耐性菌の出現および水銀に耐性度の強い細菌の分離を行った。その結果、水俣湾海水の水銀耐性菌の出現頻度は、対照地点のそれとほぼ同じであり、ヘドロのような明瞭な差違はなかった。しかし、低い頻度ではあるが、水俣湾でのみ、40 $\mu\text{g/ml}$ の塩化第二水銀を含む人工海水液体培地で発育できる水銀耐性度の高い細菌が出現していた。これらの細菌のほとんどは、ヘドロの中の細菌と違い、グラム陰性の桿菌であり、この内のいくつかは、巨大なプラスミドを保有していた。また、これらの細菌は、種々の有機水銀化合物を分解する能力を持っていた。

次に、これらの細菌について、NaCl 濃度および pH における発育および塩化第二水銀の分解反応（揮発化反応）について検討した。ある細菌では、NaCl 濃度が、3-5 % の間でのみ発育し、この範囲で水銀

を揮発した。また、ある細菌では、NaCl 濃度が、0-10 %の間で発育し、この範囲で水銀を揮発した。いずれの細菌でも、発育至適 NaCl 濃度および発育至適 pH で最もよく水銀を揮発化することが明らかになった。

水銀の生体内動態（金属水銀の酸化）に関する研究

山元 恵 中村 邦彦 中野 篤浩

水銀は一度生体内に取り込まれると、生体内物質との親和性が高く、体外からの排出速度が極めて遅いため、有効な治療法が無いのが現状である。 Hg^0 は他のイオン化した形態に比べると毒性が低いとされているが、生体内における種々の因子により Hg^{2+} に酸化されて生体組織と吸着することにより毒性が増加し、生体外への排出も困難になる。 Hg^0 の酸化を検討することにより Hg^0 の毒性発現の軽減に関する知見が得られることが期待される。

従来の研究においては Hg^0 の酸化には血液中のカタラーゼが主な役割を果たしているという考え方が通説である。しかしながらカタラーゼのみが生体内における Hg^0 の酸化因子であるとは考えにくい。我々は水環境中の Hg^0 の酸化について研究を進めてきた際、水溶液中の Hg^0 の酸化が SH 化合物の存在下において顕著に促進される現象を報告した。SH 化合物による生体内における Hg^0 の酸化については、赤血球のホモジネートを用いた *in vitro* の実験により否定されている。

本研究は、生体内に豊富に存在する SH 化合物の生体内 Hg^0 酸化への関与の可能性、及び Hg^0 の酸化メカニズムの検討を行い、 Hg^0 の毒性発現機構の解明、及び軽減に関する基礎的研究を目的とする。

実験系は、水環境中における Hg^0 の酸化の評価に用いたモデル系を生体内への応用を考慮に入れて検討を行った。すなわち、ガラスバイアル中に種々の反応液と Hg^0 を共存させて 37°C において反応後、反応液中の Hg^0 を窒素ガスで除去した後に Hg^{2+} を還元気化法により測定した。

基本条件を 0.1 M P-buffer, pH7.4、37°C に設定し、SH 化合物 (cys, pen, GSH) の存在下における Hg^0 の酸化について経時的な分析を行った。その結果、緩衝液の種類、pH の調整法、遮光などにより、それぞれの SH 化合物の存在下における Hg^0 の酸化の傾向が顕著に異なることが明らかになった。モデル系を用いた普遍的な反応メカニズムの解明には基本条件の厳密な設定が重要であるため、 Hg^{2+} と種々の官能基との結合定数などの動力学を考慮に入れた検討を進めている。

生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

中野 篤浩 安武 章 山元 恵
坂本 峰至 有沢 幸吉

メチル水銀はヒト及び動物の体内において諸種の必須元素と相互作用を営んでいる。そこで、動物実験においてメチル水銀と必須元素の代謝や体内分布等における相互作用を検討し、メチル水銀の毒性発

現に及ぼす必須元素の影響を明らかにすることを目的としている。本年度は生体試料中のセレンの測定法の開発について報告する。これまで生体試料のセレン濃度のフレイムレス原子吸光法による測定法の開発を試みてきた。測定試料中のセレン濃度に対して燐濃度が高い場合に（脳や筋肉や尿等）燐の妨害が現われ測定不能になる。そこで、この燐の妨害を除去する為に有機溶媒抽出によるセレンと燐の分離を検討した。この有機溶媒抽出法として以前にジチゾン-四塩化炭素を用いる方法を確立していたが、四塩化炭素の使用がオゾン層破壊と云う環境問題上望ましくなく、この測定法は使用してこなかった。そこで、この度はジチゾン-トルエンを用いてセレン抽出法を検討してみた。生体試料を硝酸と過塩素酸で分解し、この分解液に塩酸を加え 100 °C で 30 分間加熱しセレン酸態セレンを亜セレン酸態セレンに還元し、更に塩酸を加えて塩酸として 4 モル濃度にして、セレンをジチゾン-トルエンで抽出した。このトルエン抽出でジチゾン-四塩化炭素の場合と同様にほぼ完全にセレンを抽出することが出来た。次に、このトルエン溶液からセレンを水層への移す為の操作であるトルエンの分離除去が、トルエンの沸点が高いことから加熱法でも減圧法でも困難であった。そこで、トルエンの沸点が高く揮発性が弱いことを逆手に取り、ジチゾン-トルエン抽出液をそのまま直接に測定することにした。一方、セレンのフレイムレス原子吸光法では原子化時に修飾剤 $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2]$ と $[\text{Mg}(\text{NO}_3)_2]$ の溶液を使用しなければならない。修飾剤は殆どの場合水溶液として調製されるが、トルエンと同時使用する為には有機溶媒で調製した修飾剤が必要になる。そこで、パラジウムとマグネシウムの硝酸塩を有機溶媒に溶かすことが可能かどうかを検討した。化学辞典のアセトニトリルの解説をもとに検討を重ね、両硝酸塩を少量の王水で溶解してから、アセトニトリルに溶解することにより親油性の修飾剤を作成することができた。このように、測定液中のセレンをジチゾン-トルエンで抽出しアセトニトリルで調製した修飾剤を使用することにより、セレンのフレイムレス原子吸光法における燐の妨害は完全に克服することができた。測定中のトルエンの蒸発による濃縮も殆ど無視できる範囲内であり、また測定液を注入するノズルからの液切れも非常に良好だった。また、この測定法はホルマリン処理人体試料のセレン分析に応用された。

4. 疫 学 研 究 部

研 究 の 概 要

疫学研究部では、これまで不知火海岸地域における有機水銀汚染とそれに起因する健康影響について、人体および環境の両面から明らかにすることを目的として、水俣病の疫学特性を解明するための各種疫学資料の収集・解析を進める一方、有機水銀毒性、特に胎児、新生児期における量－影響関係等を明らかにするための実験疫学的研究、水銀による実態及び人体影響評価のためのモニタリング方式の開発研究、水圏及び生態系における水銀の動態に関する研究等を実施してきた。さらに、各国からの強い要請を受けて、近年新たな水銀汚染問題として世界の関心を集めているブラジル・アマゾン河流域、タンザニア・ビクトリア湖をはじめとする熱帯地域における金採掘に伴う水銀汚染のほか、中国・貴州省での化学工場からの水銀汚染、旧水銀鉱山をかかえるキルギスタンの水銀汚染問題等についても、これまでの知見を生かした国際協力研究を鋭意進めてきた。当研究部のこれらの研究は、水俣病の全容の解明はもとより、現在、熱帯地域を中心に顕在化しつつある水銀汚染に起因する健康被害にかかる対策に役立てるためにも重要であり、特に国際的な共同・協力研究については国際・総合研究部と密接に連携をとりながら調査研究を継続し、さらに進展させていく必要がある。

平成9年度における本研究部の研究課題とその概要は以下の通りである。

1. 水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究
2. 3歳児健康診査票を用いての児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究
3. 中枢神経毒性を示す環境汚染物質のスクリーニング法開発に関する研究
－メチル水銀曝露による遊離神経細胞内Caイオン濃度変化－
4. 水圏における水銀の動態に関する研究
5. 水銀の生体および環境モニタリングに関する研究
6. 生態系における水銀の動態および影響に関する研究

1の課題は水銀汚染地域および対照地域住民を比較した疫学調査研究で、水銀汚染地域の死因等に関する調査を水俣病発生当時の資料を収集してきたものである。本年度は1992年までのデータについて肝疾患、腎疾患、脳血管障害について解析を行った。指定地域と対象地域を比較すると新生物については差が見られなかったが、肝疾患についてはやや高い傾向が見られた。課題2の3歳児健康診査の結果は児の健康状態を水俣病発生当時に遡って入手しうる唯一の資料であり、引き続きアセトアルデヒド生産停止後の健康診査票に記載された事項を解析する事により当時の児の健康状態について検討を行った。課題3については、環境汚染物質の中で向神経作用を示す物質のスクリーニング法の開発研究の一環として、遊離神経細胞を用いたスクリーニング法を検討した。これは、これまでの研究でメチル水銀毒性によりCa拮抗剤が抑制効果を有することを見出し、メチル水銀による細胞障害機序におけるCaイオンの関与が強く示唆されたことに基づいており、今年度は蛍光Caイオン指示薬であるFura-2を利用した細胞内Caイオン濃度測定装置を用いて、メチル水銀毒性と細胞内Caイオン濃度の変動との関連性の検討を行った。課題4では、環境内での水銀の有機化と分布を化学形別に評価し、それらの過程に及ぼす環境要因の影響を放射化学的手法を用いて検討し、環境中における生物濃縮に至る機構を明らかに

しようとするものである。今年度は水俣川上流の底質を用いて～1ppm になるよう無機水銀を加えて底質水系のモデル水圏を作製し、種々の条件下に水銀の有機化とその系内分布を調べた。その結果、メチル水銀の生成は好氣的条件下により促進され、新鮮な底質に比べ、乾燥底質ではメチル水銀生成速度が極端に低下するなど興味深い基礎資料を得ることができた。課題5については今年度水産庁の協力を得て、水俣湾および周辺海域の水質試料をはじめとする環境試料中の有機・無機水銀の存在濃度を測定した。また課題6では、水銀の生体濃縮に関連して、引き続き同一種での淡水中・海水中での実験を通じて、生理学的視点からの検討を行い、淡水中と海水中では水銀の摂取・蓄積機構に変化が生じることを示唆する結果を得た。さらに、水銀汚染地区より生物試料を採取し、生態系の解析を行い、種の多様性および群集構造についての指標を得た。これを次年度に行う対照地区の解析結果と比較して水銀汚染が生態系に及ぼした影響をさぐる。

赤木 洋勝

水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究

渡辺 正夫 坂本 峰至 赤木 洋勝
中野 篤浩

メチル水銀の神経外臓器に対する影響や各種疾患にあたえる影響は、いまだ不明な点が多い。

現在までに死因解析を行った結果では、水俣病患者では肝疾患と腎疾患の死亡率が高いという結果が得られている。本年度は、平成4年度までのデータを用いて、死因解析をこころみた。

水俣市、芦北町、津奈木町、田浦町、出水市、東町、御所浦町（指定地域）と対照として、上記を除く八代海周辺を2つ（対照1、対照2）にわけて40歳から84歳までについて新生物、肝疾患、腎疾患、脳血管障害について性別に標準化死亡比（SMR）を計算し、比較検討を行った。

各疾患の指定地域と対照地域の標準化死亡比は、新生物については、男性が指定地域 0.94、対照1 0.92 対照2 0.85 であり、女性が指定地域 0.83、対照1 0.85 対照2 0.89 であった。肝疾患については、男性が指定地域 2.21、対照1 1.95 対照2 2.62 であり、女性が指定地域 2.55、対照1 2.75 対照2 3.03 であった。腎疾患については、男性が指定地域 0.81、対照1 1.23 対照2 0.63 であり、女性が指定地域 0.93、対照1 1.42 対照2 2.39 であった。脳血管疾患については、男性が指定地域 0.57、対照1 0.51 対照2 0.49 であり、女性が指定地域 0.60、対照1 1.49 対照2 0.53 であった。新生物については、どの地域と比較しても差はなく、脳血管障害については低値であった。肝疾患についてはどの地域と比較しても高く、腎疾患については女性で発症者数が低くなる地域ほど高くなる傾向がみられた。本結果を1991年の解析と比較すると、男性の腎疾患の低値以外、ほぼ、同様な結果であった。現在、男性の腎疾患の標準値死亡率についておよび各疾患についてさらに詳細な検討を行っている。水銀の汚染地域において、ある疾患の発生率が高かったことは、これは水銀の汚染による影響を推察させる一つの資料となると考えられる。また水銀が身体のどの部位に、疾患として特に強い影響を及ぼすか、それが水銀に汚染された地域にあらわれたか否かは、一つの興味深い問題となる。

3 歳児健康診査票を用いての児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究

坂本 峰至 赤木 洋勝 中野 篤浩
田村 憲治

胎児並びに新生児はメチル水銀に対するハイリスクグループの一つであると考えられており、魚介類を多食する集団及びメチル水銀汚染の危惧される地域住民では、妊娠可能な年齢にある婦人のメチル水銀曝露量の把握並びにこれらの集団及び地域で生まれた児の健康状態の把握が非常に重要となってくる。

今年は、水俣市、津奈木町等の昭和 49-54 年までの 3 歳児健康診査票に記載されている項目をコンピューターに入力して、アセトアルデヒドの生産（メチル水銀の排出）が中止された直後に妊娠し、出産された児の健康状態について検討を行った。

身長、体重、胸囲及び最初に歩いた月に関しては男女別に全地区間及び年度間で有意の差が認められなかった。その他の異常、「・・・出来ない」の出現率も男女別に全地区間及び年度間で有意の差が認められなかった。但し、昭和49年度の津奈木町及び昭和49年度の芦北（湯浦地区）の男児の「一人で服を脱げない」の回答率が他の地域の同年度及び同地域の翌年度以降に比べ例数が少ないので統計学的有意差は出ないが比較的高い値であった（水俣市との比較では χ^2 -testで有意に高い）。この項目の「出来ない」の男児の回答率を地域及び年度別に列記すると津奈木町の昭和49 [(5/37), 13.5 %]、50 [(1/29), 3.4 %]、51 [2/51, (3.9 %)]、53 [3/47, (6.4 %)] 及び54年 [0/36, (0 %)]、芦北（湯浦地区）の昭和49 [7/30, (23.3 %)]、53 [4/46, (8.6 %)] 及び54年 [2/29 (6.9 %)]、芦北（佐敷地区）の昭和49 [0/42, (0 %)]、53 [3/43, (7.0 %)] 及び54年 [5/46, (10.9 %)]、芦北（大野地区）の昭和49 [1/20, (5.0 %)]、53 [2/18, (11.1 %)] 及び54年 [2/22, (9.1 %)]、水俣市の昭和50 [5/255, (2.0 %)] 及び54年 [12/232, (5.1 %)]であった。

以上のことから昭和49年度の津奈木町及び芦北（湯浦地区）で「一人で服を脱げない」の回答率が他の地域の同年度及び同地域の翌年度以降に比べ比較的高い値であったという今回の結果の解釈は非常に難しいと考えられる。これは当時の貴重な資料ではあるが、計画的にデザインされた疫学調査によるものではなく、アンケート用紙の質問項目に対する受診児の母の回答であり数々のバイアスを有するであろうと考えられる。更に、サンプルサイズも小さく十分な精度で評価出来ない資料であるという大きな問題点を抱えている。そこで、敢えてこれらの問題点を含んだままに以下の考察を試みた。昭和49年に3歳児健康診を受けた児は昭和45-46年が胎児期であったということになる。当時の魚介類の水銀値は依然として高いものも報告されているし、毛髪中水銀値も完全には下がっていないので、一人で服を脱げると答えた回答例の出来るようになった平均約2年6カ月の時期がメチル水銀の影響で多少遅れたという可能性は完全に否定は出来ない。一方、昭和49年当時は第3水俣病の問題が騒がれ水銀汚染が新聞等で大きく取り扱われていた時期であり有明海近辺住民の関心が高かったという社会的背景が大いに影響してこの様な結果がでた可能性も十分に考えられる。以上、貴重なデータではあるが本結果だけからなんらかの結論を導き出すことには限界があると思われた。

中枢神経毒性を示す環境汚染物質のスクリーニング法開発に関する研究 ーメチル水銀曝露による遊離神経細胞内 Ca イオン濃度変化ー

坂本 峰至 中野 篤浩 足立 達美

有害環境汚染物質の中には有機水銀、鉛、有機錫等のように脳への移行性を有し、向神経作用を示すものがある。これらの物質の脳細胞障害性を多数の動物を用いることなく遊離神経細胞を用いてスクリーニングすることは今後重要な課題となると考えられる。ここで、近年の脳研究の進歩により、中枢神経細胞機能調節維持のために神経細胞の内外に存在する Ca イオンの重要性が注目を浴びてきている。また、脳虚血をはじめとする種々の脳神経細胞障害における共通起因物質が Ca イオンであり、細胞内への Ca イオンの過剰流入が神経細胞死を引き起こすと考えられている。また、我々は、これまでの研究で Ca チャンネル拮抗剤がメチル水銀毒性発現の抑制効果を有するという報告を行っており、メチル水銀による細胞障害機序における Ca イオンの関与が強く示唆された。ここで、最近の Ca イオンと選択的に結合する蛍光指示薬の出現で Ca イオンの動態の研究が飛躍的に発展してきた。我々は、この蛍光指示薬を用いた細胞内 Ca イオン濃度画像解析装置を使い、Ca イオンを測定することによりメチル水銀による脳障害機序を生化学的に検討することとした。そして、脳細胞障害性を持つ環境有害物質を、貴重な動物を多数使用することなく遊離神経細胞を用いてスクリーニングする方法を確立する。

今年は単離した小脳顆粒細胞を用い細胞内カルシウムイオン濃度解析システムにより励起光を 340 nm に固定し、360 nm の励起光をメチル水銀曝露実験前後だけに照射して代表的な6個の細胞の 340 nm/360 nm の蛍光比の平均をとって $[Ca^{2+}]_i$ の変化として表した。観察時間は塩化メチル水銀及びメチル水銀-システイン抱合体曝露開始後から10分間とした。塩化メチル水銀の場合、灌流液が 2 μ M メチル水銀に替わると約20秒と早く $[Ca^{2+}]_i$ が上昇を始め約80秒でピークに達した。一方、メチル水銀-システイン抱合体の場合、灌流液がメチル水銀-システイン抱合体 20 μ M に替わって90秒で上昇を始めゆっくりと上昇し200秒でピークに達した。塩化メチル水銀 0.5 μ M 及びメチル水銀-システイン抱合体 5 μ M では10分間の観察時間の中では $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は認められなかった。塩化メチル水銀の場合 1 μ M から上昇が観察され 2 μ M では曝露約15秒後から上昇が始まった。メチル水銀-システイン抱合体の場合 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は 10 μ M から観察された。双方とも、濃度が高くなるにつれて $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が始まる時間が短くなった。ここで、メチル水銀-システイン抱合体 50 μ M の場合でも $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は、塩化メチル水銀 2 μ M より遅かった。20 μ M のメチル水銀-システイン抱合体による $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は灌流液中の Ca^{2+} を除いた場合でも影響を受けなかった。また、各種の Ca^{2+} 拮抗剤が $[Ca^{2+}]_i$ の上昇抑制に効果が無かった。以上のことから、メチル水銀の細胞毒性の発現機序に Ca^{2+} が寄与していることが示唆されたが、メチル水銀の生体内での組織への移行を考えるとシステイン抱合体で曝露する方が *in vivo* での作用をより反映しているものとする。灌流液中の Ca^{2+} を除いた場合でも除かない場合と同様に $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が起こったことおよび各種の Ca^{2+} 拮抗剤がメチル水銀による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇に効果が無かったことから、メチル水銀による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は、細胞内小器官からの Ca^{2+} の遊離であることが示唆された。

水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝 坂本 峰至 O. Malm

J.R.D. Guimaraes

本研究は、これまで確立してきた環境中における水銀の化学形別分布を定量的に評価しうる放射化学的手法を駆使し、放射性トレーサーを含むモデル水圏を用いて種々の環境条件下における水銀の動態を定量的に把握することにより、生物濃縮に係わる無機水銀からメチル水銀の変化とその分布に及ぼす環境要因を明らかにしようとするものである。今回、前年度に引き続き、水俣川上流で摂取した表層底質に乾燥重量当たり 0.7~1.0 ppm の $^{203}\text{HgCl}_2$ を添加し、その上部に河川水 1 L を積層したモデル水圏について、種々の条件下で 3~5 週間インキュベートして得られた結果の予備的解析を試みた。

その結果、水俣川より得られた新鮮な底質の系においては、底質中で生成されたメチル水銀量は底質中水銀の 3~13.8 % を占め、底質中メチル水銀量は表層で最も高く、中層・下層の順に低くなる傾向がみられた。好気性と嫌気性の比較では好気的条件下によりメチル水銀の生成量が多く、また底質を予め乾燥（風乾）した底質を用いた系では無機水銀のメチル化能は極端に低下することが認められた。これらの知見は現在アマゾン河流域をはじめ国際的にも大きな関心事となっている熱帯地域を中心とした金採掘に伴う水銀汚染問題、とくに無機水銀からの有機水銀生成とその生物濃縮機構解明の課題とも関連して興味深いものであり、今後更に詳細な知見の集積が必要である。

水銀の生体および環境モニタリングに関する研究

赤木 洋勝 坂本 峰至 山口 雅子

保田 叔昭 富安 卓滋 安藤 哲夫

佐藤 正典 堀川 博史

本研究は、水俣湾を中心とする不知火海および鹿児島湾における水銀汚染の現状を把握し、内湾域における生物濃縮性の高いメチル水銀の起源とその生物濃縮に至る機構を明らかにすることをねらいとしている。水銀の化学形別分別分析のための手法としては、これまで当研究センターで長年かけて確立し、改良を重ねてきた総水銀およびメチル水銀の系統的分析法を駆使して実施してきたが、今年度も昨年より手がけてきたメチル水銀抽出に用いるベンゼンからトルエンへの移行に伴う、各分析操作過程における抽出効果、精度等の確認作業を進め、すべての生物・生体試料および環境試料中メチル水銀においてトルエンを用いた最適分析条件を設定することができた。また今年度は、共同研究のカウンターパートである水産庁西海区水産研究所の協力を得て、これまで明らかにされていない水俣湾周辺海域における海水中的水銀について総水銀のみならずメチル水銀の濃度レベルを明らかにすべく、調査研究を実施した。また同時に底質についてもサンプリングを実施し、同様にこれまで当研究センターで確立してきた手法を駆使して総水銀およびメチル水銀を分析した。採水地点は水俣湾央部、湾口部、七ッ瀬横（南西部）のほか八代海の 5 地点、およびコントロールとして阿久根沖を含め 9 地点である。各地点で表層水

および表層より 10 m 下の海水のほか湾央、湾口部では底層部の海水をも採取した。

表層全水については総水銀で 0.18–2.68 ng/L の範囲内にあり、メチル水銀濃度レベルは 0.09–0.144 ng/L で、いずれも湾央、湾口、七ッ瀬が高い値を示し、総水銀に対するメチル水銀の占める割合は 4.5–13 %であった。各地点での海水中水銀レベルは 10 m 下層水でもほぼ同等のレベルを示したが、湾央および湾口部底層水の総水銀値はそれぞれ 7.63 および 12.32 ng/L、メチル水銀値は 0.13、0.19 ng/L であった。しかしながら、これらの濾過海水 (GFC-filter) では総水銀値は 1.16、1.46 ng/L であり、大部分懸濁物に吸着して存在することが判明した。一方、底泥についても湾内部及び袋湾で比較的高値を示し、例えば恋路島の湾内部で 7.02–9.02 µg/g (乾重量)、袋湾中央部で 6.50–7.83 µg/g であった。また、湯堂漁港 (1.14–5.36 µg/g)、湾央部 (2.53–3.07 µg/g) がこれに次いで高値を示した。底質中メチル水銀値でみると、恋路島湾内部で 2.13–3.60 ng/g (乾重量)、袋湾 4.89–5.46 ng/g、湯堂漁港 0.35–19.94 ng/g、湾央部 6.87–13.50 ng/g の値であり、総水銀に対するメチル水銀の占める割合は 0.03–0.53 %の範囲内であった。これらの結果については、現在調査中の各地点の底質の粒度分布等の分析結果や前年度までのカサゴとその食物連鎖系に位置する生物相についての総水銀およびメチル水銀分析結果とも合わせてさらに詳細な解析を進める予定である。

生態系における水銀の動態および影響に関する研究

山口 雅子 保田 叔昭 赤木 洋勝

環境中に放出された水銀はそれを摂取した生物によって濃縮されることがよく知られているが、その実態の詳細については未解明の部分が多い。今年度は、海洋に放出された水銀がどのように生物に摂取されるのか、またそれは沿岸の生態系に対してどのような影響を及ぼすのか、生理学的、生態学的な研究を行った。

1. 魚類の水銀摂取・蓄積と環境水浸透圧との関係について

ウナギ (*Anguilla japonica*) を、塩化メチル水銀を最終濃度 10 ng/mL となるように加えた人工淡水中、人工海水中で 5 日間飼育し、血液、筋肉および臓器 (脳、鰓、胃、腸、肝臓、脾臓、腎臓) を採取して総水銀濃度を測定した。

血中、臓器中に蓄積された水銀の濃度はおおむね淡水飼育群のほうが高かったが、特に血中 (淡水、海水) 及び肝臓中 (淡水、海水) において淡水飼育群のほうが有意に高かった。これに対して筋肉中の総水銀濃度は、両者の間で差が見られなかった。

また、水銀の体内分布を見ると、淡水飼育群における総水銀濃度は肝臓>血液≒鰓>脾臓>腎臓≒腸>脳≒胃>筋肉の順に高かった。一方、海水飼育群では鰓>血液≒脾臓>肝臓>腎臓>腸>胃>脳>筋肉の順になった。

ここで、実験前後の飼育水中の水銀濃度および淡水中、海水中におけるウナギの水分摂取量から、実験期間中にウナギ 1 個体が水とともに受動的に摂取した水銀量 (理論値) を計算すると、淡水群でおよそ 215 ng、海水群でおよそ 216 ng となる。また、各臓器の総水銀濃度と重量から、それぞれの個体が実際に蓄積していた総水銀量 (実測値) を求めると、淡水群でおよそ 20.9 µg、海水群でおよそ 13.1 µg と

なった。この両者を比較すると実測値のほうがはるかに高い値である。

このような現象が生じた原因として、

- 1) 実際の水摂取量が文献値と異なる
- 2) 水中の粒子とともにより高濃度の水銀を摂取している
- 3) 水中の水銀を濃縮して能動的に取り込んでいる

が考えられるが、水銀摂取量の理論値と実測値との間の大きな開きを考えると、1)の寄与はわずかなものと考えられる。したがって上記の結果は主に2)または3)の要因によるものと考えられるが、淡水飼育群と海水飼育群とでは水銀の体内分布パターンに相違が見られることから、水銀の摂取経路や蓄積機構に何らかの変化が生じていることはほぼ間違いないものとみられる。

2. 潮間帯底生生物の多様性と水銀濃度との関係について

今年度は、水俣湾で4つのポイントを設定して潮間帯底生生物の定量調査を行い、多様性を示す各種の指標について解析を行った。

今回の調査では、水俣湾の汚染の影響をより強く受けていると考えられる水俣湾内のポイントとして恋路島の南岸と西の浦半島の北岸を、影響がより小さいと考えられる水俣湾外のポイントとして恋路島北岸と西の浦半島の南岸を選定した。これら各地点の岩礁帯と転石帯において、それぞれ海岸線に垂直な方向にラインを設定し、干潮時の水際に近いほうから低潮帯、中潮帯、高潮帯とした。これらの計24箇所、転石帯では50×50 cm コドラート4個、岩礁帯では25×25 cm コドラート6個をランダムに置き、その内側にいる生物をすべて採取した。採取した生物は種を同定し、種ごとの個体数と乾燥重量を求めた。今回の調査によって総計で128種、16535個体の生物が採取された。多様性の指数としてShannon-Wiener 指数 $H' = -\sum p_i \log p_i$ (ただし $p_i = n_i / N$, n_i は種 i の個体数、 N はすべての種の個体数の合計) および diversity $d = S / \log N$ (ただし S は標本中の種類数) を用いて各地点間の多様性について比較を行ったところ、潮位および底質によって多様性に差が現れたが(潮位が低くなるほど多様性が高く、また岩礁帯よりも転石帯のほうが多様性が高い)、恋路島と西の浦半島、あるいは湾内と湾外では差が見られなかった。なお、全地点を総合した際の多様性指数の値は、 $H' = 1.38$, $d = 30.3$ となった。

次に、標本間の類似性を示す尺度であるタウ係数を求めたところ、湾内のサンプルと湾外のサンプルの相関は0.415、恋路島と西の浦は0.483、転石帯と岩礁帯では0.205、高潮帯と低潮帯では0.155となり、湾内外、あるいは恋路島と西の浦による差はあまりないことがわかった。

更に、今回調査した各地点における優占種および優占動物門を求めたが、個体数で見ると、水俣湾潮間帯における優占生物はクログチとコビトウラウズであり、また優占動物門は軟体動物特に腹足類(巻貝類)および斧足類(二枚貝類)で、これらがサンプルの大部分を占めていた。地点別に見ると、低潮帯では環形動物(ゴカイ)やヒザラガイ類が多く、斧足類が少ないことが特徴的である。また、転石帯では生物のほぼ半数を腹足類が占めていた。恋路島、あるいは湾外のサンプルは、西の浦や湾内のサンプルに比べて腹足類の比率が高かった。この原因は不明であるが、可能性として波あるいは人手による攪乱が考えられる。

5. 国 際 研 究 協 力

中国・貴州省における水銀使用アセトアルデヒド製造工場周 水銀汚染に伴う健康被害調査 －貴州省環境保護科学研究所（環保研）との共同研究－

保田 叔昭	臼杵扶佐子	中野 篤浩
荒巻 亮二	山根 一祐	山口 雅子
滝澤 行雄	熊 際令羽	瞿 麗雅
劉 曉潔	岩下美知夫	元村 充希

現在でも稼働している水銀を触媒としたアセトアルデヒド製造工場としては世界で唯一といわれている有機化学工場のある、中国・貴州省、貴陽市周辺における水銀汚染の実態調査と、懸念される健康影響ないし住民における水銀汚染の有無を把握することを目的として、国際共同研究を行なった。

標記の工場からの排水溝は、工場のある山背后から 3.5 km ほど下って東門橋で東門橋河へ入るが、ここからは灌漑用水路が分岐し、これを介して排水が下流の灌漑に直接利用されており、その灌漑面積は 180 ha に及ぶ。灌漑用水路は 7 km ほど下って、花橋において猫跳河に流入する。猫跳河には花橋の上流と下流にそれぞれダムによって二つの人工湖が十数キロの間隔をおいて設けられている。上流側が紅楓湖、下流側が百花湖である。そこでは共に食用魚の養殖が盛んであり、またその水は付近にある幾つかの工場の工業用水に利用されている。更に、百花湖の水は、将来人口 130 万人の都市、貴陽市の飲料水として利用される予定になっている。猫跳河が百花湖へ流入する地点を崖脚といい、また百花湖の中央部、船着き場や保養施設の集中する地点を老土という。

本研究では、この灌漑地の土壌と、百花湖の水・底質について、水銀汚染の実態調査を行った。また住民における水銀蓄積の有無と健康影響の有無を検証した。

環境サンプルの採取地点は環保研が従来定点としている地点から 6 ヶ所（百花湖ダム、老土、崖脚、花橋、東門橋そして対照試料用に紅楓湖ダム）を選び、それに工場の 2 ヶ所の排水口を加えた 8 ヶ所とした。魚については、百花湖中央部の養魚場の魚と同上流側での釣り魚（漁師から買い取った）を入手した。また紅楓湖の釣り魚および養魚場の魚も対照として入手した。また工場の直近とそれから 3 km ほど下流側との 2 地点で田の土壌も入手した。これらのうち、水については、一試料あたり 2 L から 8 L を採取し、環保研の実験室において水銀をジチゾン溶液中に濃縮した。これを他の環境サンプルと共に、当センターに持ち帰り、還元気化法によって総水銀濃度を、ECD 付ガスクロマトグラフィーによってメチル水銀を定量した。

住民調査は、工場から排水溝とそれに直接つながる灌漑用水路、そしてそれが流入する猫跳河およびその河を堰切って作った百花湖まで、散在している村落全体から無作為に抽出した 300 人について、その頭髮中の水銀量を測定した。頭髮採取の際には健康に関するアンケート調査を同時に実施した。このアンケートの中で、メチル水銀中毒様の症状を訴えている人のうち、高齢者や明らかに他の疾患を持っている人を除外した 87 人について、実際に面接を行なって健康に関する聞き取り調査を実施した。頭髮は、中性洗剤等で十分に洗浄した後、燃焼法または還元気化法による前処理の後原子吸光法で総水銀濃

度を測定した。

百花湖の湖水から、1.5～8.7 ppt (ng/L) の総水銀が検出された。しかし、湖の入り口にあたる崖脚では、湖内のそれと比べて高く、最大 46.5 ppt の水銀が検出された。更にその上流、灌漑用水路との合流点である花橋では、13.5～60.4 ppt が検出されている。一方対照とした紅楓湖でも、2.5～4.4 ppt の濃度が検出された。

有機化学工場からの排水口は 2 ヲ所にあり、そのうちの一般排水系では、15.5 ppt であったが、製造プラント系排水が流れる山背後の排水口では、縣濁物ごと測定した場合、2,198 ppt の総水銀と 780 ppt のメチル水銀を含んでいた。この排水溝が合流して灌漑用水路に入る東門橋でもその水は総水銀 1466 ppt とメチル水銀 199 ppt を示した。

底質については、百花湖で 1.96～4.69 ppm (乾重あたり、底質・土壌については以下同じ)、崖脚で 19.43 ppm であった。花橋では堆積した底質が得られず、底の固い壁を削るようにして入手した試料を使ったが、その水銀濃度は 1.16～1.52 ppm であった。対照となる紅楓湖の底質は 0.33～1.56 ppm を示した。工場の排水口の底質では、一般排水側で 0.24 ppm、プラント排水側では 67.42～324.54 ppm が検出された。

魚については、湿重あたりの ppm で表すと、百花湖の養殖魚の場合、一年物の鯉 (体長 30 cm 前後、体重 600 g 前後) で、 0.026 ± 0.005 、一年半物の鯉 (体長 43 cm 前後、体重 1300 g 前後) で、 0.023 ± 0.003 であった。一方水口側で釣り上げられた野生のフナ (体長 21～27 cm、体重 150～360 g、推定年齢 3～6 年) は、0.075～0.45 ppm であった。対照としてとった紅楓湖の養殖魚と野生魚は、それぞれ 0.01～0.06、および 0.02～0.04 を示した。

住民の頭髮については、0.15～11.80 ppm の範囲にあった。このうち、百花湖周辺の住民は、その 90 % が 1 ppm 以下であったが、工場直近の住民は、1 ppm 以下、1～4 ppm、4～12 ppm がそれぞれ 30 % ずつという分布を示した。

貴州省総合有機化学工場では 1981 年以降沈降分離方式による排水処理を導入しており、これによる水銀除去率は約 95 % と発表されている。除去されずに残った工場排水の総水銀 (2 ppb) の大部分が縣濁物に付着しているものと推測される。すなわち、それを沈殿させるか、ろ過して取り除くと、水に溶解している水銀濃度は、それぞれ 1/10 ないし 1/100 に低減した。この縣濁物に付着した水銀は、縣濁物とともに用水路と灌漑地に沈降して河の水からは除かれると考えられる。一方、百花湖の水はその 5 倍の容積を持つ紅楓湖からの放流水によって常に交換されている。灌漑用水路から流入した排水はそこで大幅に希釈される。このことによって、百花湖の水銀レベルは低かったと考えられる。

以上の結果、貴陽地区の水銀による環境汚染は、総合して排水対策が講じられる以前の汚染が、工場から 3 km までの、水路の底質や被灌漑地の土壌に残存しているが、猫跳河および百花湖の水については日本における水質基準を下回っていた。しかし、わずかながら工場排水系から百花湖に水銀が流入しているため、今回の共同研究で構築した環境モニタリングの手法を活用して、環保研の努力によって、水質・底質・魚介類のモニタリングが継続されることを強く期待したい。

国際ワークショップ

International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations”

国際ワークショップ「金採掘に起因する水銀の健康影響」

鈴 雄藏 衛藤 光明 山元 恵
赤木 洋勝

上記の国際ワークショップは、国立水俣病総合研究センター及びフィリピン国保健省、フィリピン大学の主催のもと、平成9年11月26日～27日にマニラにて開催された。以下に目的及び意義と成果概要を記す。なお、国際ワークショップにおける講演の記録は Proceedings of International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations” として国立水俣病総合研究センターから刊行されている。

近年、フィリピン、インドネシアなど途上国を中心に金採掘に伴う水銀汚染が顕在化し、地域住民の健康への影響が懸念されているが、これら地域の健康被害の未然防止は最も緊急を要する課題といえる。とりわけ、フィリピン国のミンダナオ島のアグサン川流域は金採掘に伴う水銀汚染が顕著なところといわれているため、地域の汚染解明と健康影響についての国際研究協力が日本に要請された。

「金採掘に起因する水銀の環境汚染と健康に及ぼす影響」に関するワークショップは、11月26日及び27日の2日間にわたり、フィリピン国首都マニラ市内のホテルに於いて行われ、会議には日本、フィリピン、カナダ及びインドネシアの4カ国の研究者や行政官等153名が参加した。会議の冒頭では、保健省次官が挨拶し、フィリピン国側がこのワークショップに寄せる期待の高さが窺われた。日本からは当センターのほか熊本大学、鹿児島大学、日本原子力研究所の研究者が、水銀による健康影響など医学的研究の成果、水銀のモニタリング手法、患者の認定制度等について報告した。また、フィリピン国側からは環境中の水銀汚染の調査と、金鉱山や水銀鉱山周辺の住民健康調査についての報告が行われた。その他の参加国からは一般水域における水銀汚染の研究結果、カナダ国一定地域住民の生活の現状と汚染問題が報告された。これらの報告を基に、今後の調査研究や水銀汚染対策についての日本の経験を踏まえ積極的な討議が行われた。2日目のワークショップを通じて、フィリピン国では、他の開発途上国同様、金を精錬するときに水銀を加えてアマルガムという合金を形成させ、その後熱処理をして水銀を蒸発させることによって、金を精錬する手法が用いられていることが分かった。その過程で放出された水銀による環境汚染が大きな社会問題となっている。この金精錬過程で発生する水銀は無機水銀（金属水銀）であり、水俣病の原因物質である有機水銀（メチル水銀）とは異なるが、無機水銀は自然界で有機化され魚に蓄積されることが分かっている。このため、金精錬に従事する労働者が無機水銀の蒸気を吸い込むことによって生じる無機水銀中毒症だけでなく、メチル水銀を含んだ魚を大量に食べることによって生じるメチル水銀中毒症である水俣病の発生も懸念されている。2日間にわたるワークショップの報告の現地視察からは、幸いにも現時点では、フィリピンにおけるメチル水銀中毒症の患者は確認されていない。しかし、健康被害の未然防止の観点から更なる調査・研究が求められており、国水研では今回のワークショップを契機に、今後も協力を行っていく予定である。フィリピン国では水銀汚染の実

態調査が行われているが、健康・環境モニタリングにおける水銀測定は、殆どの国同様総水銀値で評価されている。しかしながら、水銀分析技術の問題や得られたデータの精度管理に問題が残されている。フィリピン国民の健康の維持・増進のためには無機水銀のみならず、メチル水銀による汚染の程度、拡がり等を重視した組織的かつ長期にわたって調査し得る健康影響・環境モニタリングシステムを早期に構築する必要がある。

当センターでは、本ワークショップの成果を踏まえ、フィリピン国から研究者3名を招聘し、共同研究、技術協力等を進めるとともに、水銀分析技術の移転及び臨床診断、在宅ケア法等の指導を行った。

3. 研究発表一覧

1. 国際・総合研究部

(1) 学術刊行物による発表

(1) Akagi, H

Recent international collaborative research activities in NIMD.
Proceedings of NIMD FORUM '97, pp7-16, 1997.

(2) Kehrig, H. A., Malm, O. and Akagi, H.

Methylmercury in hair samples from different riverine groups, Amazon, Brazil.
Water, Air, and Soil Pollution, 97, 17-29, 1997.

(3) Kehrig, H. A., Malm, O. Akagi, H., Guimaraes J. R. D. and Torres, J. P. M.

Methylmercury in fish and hairs from Balbina Reservoir, Brazilian Amazon.
Environmental Research Section A 77, 1998 (in press).

(2) 学術研究会における発表

(1) Akagi, H.

Recent international collaborative research activities in NIMD.
NIMD FORUM '97
July, 1997 (Minamata).

(2) Akagi, H.

Exposure of aboriginal people to methylmercury due to gold mining in the Amazon, Brazil.
SCOPE Workshop on Mercury Pollution in Asia.
September, 1997 (Changchun, Jilin, China).

(3) Kehrig, H. A., Malm, O., Akagi, H. and Rebelo, Y. F.

Analisis de metilmercurio en pescado de la Amazonia Brasileira.
XI Chemrawn-IUPAC Meeting on Environmental Chemistry-Latin American Symposium on Environmental Analytical Chemistry.
March, 1998 (Montevideo, Uruguay).

- (4) 保田叔昭, 山口雅子, 森 敬介
水俣湾内外の潮間帯生物の群集構成と水銀含量 その1
第25回海洋生態談話会
平成9年2月 (熊本)
- (5) 安藤 満, 平野靖史郎, 山元昭二, 田村憲治, 櫻井四郎
「中国における屋内フッ素汚染による健康影響」
第 67 回日本衛生学会総会
平成 9 年 4 月 (東京)
- (6) 浅沼信治, 松島松翠, 渡辺俊一, 安藤 満, 田村憲治, 櫻井四郎, 近藤 武
「中国農村の家屋内フッ素汚染調査報告 (第 2 報)」
第 46 回日本農村医学会学術総会
平成 9 年 9 月 (大分)
- (7) 安藤 満, 田村憲治, 浅沼信治, 渡辺俊一, 櫻井四郎, 近藤 武
「中国農村の家屋内フッ素汚染と健康影響」
第 46 回日本農村医学会学術総会
平成 9 年 9 月 (大分)

2. 臨 床 部

(1) 学術刊行物による発表

- (1) Eto, K.
Pathology of Minamata disease.
Toxicol. Pathol., 25(6): 614-623, 1997.
- (2) Eto, K., Yasutake, A., Miyamoto, K., Tokunaga, H. and Otsuka, Y.
Chronic effects of methylmercury in rats.- II Pathological aspects.
Tohoku J. Exp. Med., 182: 197-205, 1997.
- (3) Eto, K., Takizawa, Y., Akagi, H., Hraguchi, K., Asano, S., Takahata, N. and Tokunaga, H.
Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases
– The pathological points of view–
In: Proceedings of the International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations”, ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata) 1997, pp. 26-43.
- (4) Usuki, F., Ishiura, S., Saitoh, N., Sasagawa, N., Kuzume, H., Maruyama, K., Sorimachi, H. Terao, T. and Suzuki, K.
Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase suppresses myogenic differentiation.
Neuro Report, 8: 3749-3753, 1997.
- (5) Wakamiya, J., Osame, M. and Igata, A.
History of Thermography.
Biomed. Thermol., 17(3): 181-186, 1998.
- (6) Wakamiya, J., Arimura, K., Osame, M., Akiba, S., Nakagawa, M., Igata, A., Hamada, R. and Usuki, F.
Follow-up study on patients with Minamata Disease in Japan.
In: Proceedings of the International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations”, ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1997, pp-109-118.
- (7) Futatsuka, M., Kitano, T., Shono, M., Fukuda, Y., Wakamiya, J., Ikegami, N., Osame, M., Arimura, K. and Nakagawa, M.
Assessment of the Biological Age of the Population Living in a Methylmercury Polluted Area.
Environ. Sci., 6(1): 11-19, 1998.

- (8) Kameda, N., Ueda, H., Ohno, S., Shimokawa, M., Kobayashi, T., Usuki, F. and Ishiura, S.
Developmental studies of myotonin protein kinase in aneurally and innervated cultured human muscle cells.
Neurology, 48: A231, 1997.
- (9) Korogi, Y., Takahashi, M., Okuda, T., Ikeda, S., Kitajima, M., Yoshizumi, K., Eto, K. and Okajima, T.
MR topography of the striate cortex. –Correlation with anatomic sections–
Int. J. Neuroradiol., 2(6): 534-540, 1996.
- (10) Takenaga, S., Arimura, K., Miyamoto, K., Wakamiya, J. and Osame, M.
Depression of neuromuscular transmission in methylmercury-poisoned rats: a glass microelectrode and single fiber electromyography study.
Acta Neurol. Scand., 96: 40-45, 1997.
- (11) Takeuchi, T., Eto, K., Futatsuka, M. and Tokunaga, H.
Human brain disturbance by methylmercury poisoning, focusing on the long-term effect on brain weight.
Neuro Toxicology, 17(1): 187-190, 1996.
- (12) Uramoto, I., Miyamoto, K., Watanabe, K. and Totsuka, T.
Recycling of acetylcholine following impulse transmission in rat muscle revealed in the presence of neostigmine.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 25: 44-49, 1998.
- (13) 松本美由紀, 宮本清香, 中村昭範, 臼杵扶佐子
「リハビリテーションが ADL 改善に有効であった action myoclonus の一例」
総合リハビリテーション, 25: 753-756, 1997.
- (14) 有村公良, 若宮純司, 中川正法, 秋葉澄伯, 納 光弘
「水俣病認定患者における神経症状の経時的変化」
平成 9 年度 重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 –有機水銀の健康影響に関する研究–,
52-55, 1997.
- (15) 笹川 昇, 渡辺知司, 高橋展弘, 小池 恒, 斎藤直人, 臼杵扶佐子, 石浦章一
「筋緊張性ジストロフィー：培養細胞系を用いた発症機構解明への試み」
細胞工学 16: 1446-1452, 1997.

- (16) 中川正法, 秋葉澄伯, 納 光弘, 有村公良, 白石知子, 衛藤光明, 若宮純司,
二塚 信, 中島洋明
「水俣病患者の臨床疫学に関する研究 ―臨床症状の多変量解析と判別指数作成―」
平成9年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 ―有機水銀の健康影響に関する研究―
75-78, 1997.
- (17) 西尾健資, 有馬邦正, 衛藤光明, 小川雅文, 春原経彦
[Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)
の1剖検例]
臨床神経学, 37(10): 910-916, 1997.

(2) 学術研究会における発表

- (1) Eto, K., Okajima, T., Tokunaga, H. and Takeuchi, T.
Low-level exposure of methylmercury in human cases: pathological study.
International conference on human health effects of mercury exposure.
June 1997 (Tórshavn, Faroe Islands).
- (2) Eto, K., Takizawa, Y., Akagi, H., Haraguchi, K., Asano, S., Takahata, N. and Tokunaga, H.
Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases.
―The pathological points of view―
Fourth Internet Word Congress on Biomedical Sciences.
December 1997 (Fukuoka)
- (3) Eto, K., Yasutake, A., Miyamoto, K., Tokunaga, H. and Otsuka, Y.
Low-level Exposure of methylmercury in rats: pathological study.
International conference on human health effects of mercury exposure.
June, 1997 (Tórshavn, Faroe Islands)
- (4) Wakamiya, J., Arimura, K., Osame, M., Akiba, S., Nakagawa, M., Igata, A., Hamada, R. and Usuki, F.
Follow-up study on patients with Minamata Disease in Japan.
The International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations”.
November 1997 (Manila, Philippines).
- (5) Kameda, N., Ueda, H., Ohno, S., Shimokawa, M., Kobayashi, T., Usuki, F. and Ishiura, S.
Developmental studies of myotonin protein kinase in aneurally and innervated cultured human muscle cells.
American Academy of Neurology 49th Annual Meeting,
April 1997 (Boston. U.S.A)

- (6) Kobayashi, T., Usuki, F., Shimokawa, M., Mizusawa, H. and Ishiura, S.
Neuronal regulation of acetylcholine receptor subunits mRNA in human muscle in vitro.
American Academy of Neurology 49th Annual Meeting,
April 1997 (Boston. U.S.A).
- (7) 臼杵扶佐子, 笹川 昇, 石浦章一
「ヒトミオトニンキナーゼ (MtPK) cDNA 導入筋芽細胞における筋関連蛋白遺伝子の発現解析」
日本神経学会総会
平成 9 年 5 月 (横浜)
- (8) 衛藤光明, 徳永英博, 大塚陽一郎
「ラットにおけるメチル水銀の慢性影響－臨床病理学のおよび生化学的研究－」
第 86 回日本病理学会総会
平成 9 年 6 月 (札幌)
- (9) 池上真人, 納 光弘, 臼杵扶佐子
「NO による培養小脳顆粒細胞におけるアポトーシスの抑制」
日本神経学会総会
平成 9 年 5 月 (横浜)
- (10) 石浦章一, 笹川 昇, 小池 恒, 渡辺知司, 臼杵扶佐子, 丸山 敬
「ミオトニンキナーゼ の細胞内局在及び生理作用」
厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班会議
平成 9 年 12 月 (東京)

(3) 講演による発表

- (1) 若宮純司
「水俣病患者における神経症状の経過」
熊本大学公衆衛生学教育研究会
平成 10 年 2 月 (熊本)
- (1) 若宮純司
「神経疾患の熱画像検査」
第 16 回 臨床熱画像検査法講習会
平成 9 年 9 月 (名古屋)

3. 基礎研究部

(1) 学術刊行物による発表

- (1) Aramaki, R. and Takizawa, Y.
Epidemiological studies on the skin cancer in Japan -Update-
Photomed. Photobiol., 19: 117-119, 1997.
- (2) Yamane, K. and Mitsumori, F.
Optical isometric force transducer for measurement of rat skeletal muscle contraction in the NMR spectrometer.
NMR in Biomedicine, 10: 292-295, 1997.
- (3) Yasutake, A., Nakano, A., Miyamoto, K. and Eto, K.
Chronic effects of methylmercury in rats. I. Biochemical aspects.
Tohoku J. Exp. Med., 182: 185-196, 1997.
- (4) Yasutake, A., Nakano, A. and Hirayama, K.
Induction by mercury compounds of brain metallothionein in rats: Hg⁰ exposure induces long-lived brain metallothionein.
Arch. Toxicol., 72: 187-191, 1998.
- (5) Yasutake, A. and Hirayama, K.
Effects of methylmercury on glutathione metabolism.
Proceedings of NIMD Forum '97, pp.121-134, 1997.
- (6) Kagami, H., Tagami, T., Matsubara, Y., Harumi, T., Hanada, H., Maruyama, K., Sakurai, M., Kuwana, T. and Naito, M.
The developmental origin of primordial germ cells and the transmission of the donor-derived gametes in mixed-sex germline chimeras to the offspring in the chicken.
Mol. Reprod. Develop., 48: 501-510, 1997.
- (7) Kurabayashi, T., Iwasaki, K., Uchiyama, H., Nakamura, K., Tanaka, H. and Yagi, O.
Characteristics of *Escherichia coli* HB101 and *Pseudomonas putida* Pp101 harboring
A recombinant plasmid with tandem insertion of the mercury resistance operon.
Biosci. Biotech. Biochem., 61: 1187-1189, 1997.

- (8) Ouchi, H., Nakagawa, T., Yamamoto, A., Araga, A., Ohata, T., Ishimaru, Y., Yoshioka, H., Kuwana, T., Nohno, T., Yamasaki, M., Itoh, N. and Noji, S.
The mesenchymal factor, FGF10, initiates and maintains the outgrowth of the chick limb bud through interaction with FGF8, an apical ectodermal factor.
Development, 124: 2235-2244, 1997.
- (9) 安徳 重敏, 荒巻 亮二, 田中 久士, 楠本 直俊
「Rebamipide の培養細胞に対する放射線防護効果」
福岡医学雑誌 88: 247-252, 1997.

(2) 学術研究会における発表

- (1) Kuwana, T., Hashimoto, K. and Uchida, T.
Proliferation of chick primordial germ cells *in vitro*.
Twelveth International Symposium “Current Problems in Avian Genetics”,
September 1997 (Prague, Czech Republic).
- (2) Nakamura, K. and Hagimine M.
A method for the removal of mercury from sediment by bacteria.
Eighth European Congress on Biotechnology
Seventieth Event of the European Federation of Biotechnology
August 1997 (Budapest, Hungary)
- (3) Yamamoto, M., Pan-Hou, H., Nakano, A., Nakamura, K., Ando, T. and Akiba, S.
Stimulation of elemental mercury oxidation in aquatic environments.
The 1st International Conference of Asian Society of Toxicology
June 1997 (Yokohama)
- (4) Yasutake, A. and Hirayama, K.
Effects of methylmercury on glutathione metabolism.
NIMD Forum '97
July 1997 (Minamata)
- (5) 荒巻 亮二, 滝澤 行雄
「我が国の皮膚癌発症要因の解析－最近の知見から－」
第 19 回日本光医学・光生物学会
平成 9 年 7 月 (神戸)

- (6) 中村邦彦
「水俣湾の水銀耐性菌とその応用」
環境バイオテクノロジー研究会平成9年度シンポジウム
平成9年9月（大阪）
- (7) 中村邦彦, 萩嶺 慈
「水銀分解細菌を用いた底質の水銀除去法の開発」
環境科学会 1997 年会
平成9年10月（北九州）
- (8) 秋葉澄伯, 安藤哲夫, 若宮純司, 山元 恵, 白石知子, 有村公良, 中川正法, 納 光弘
「一般住民における血球総水銀レベルと神経学所見の関係」
平成9年度重金属等の健康影響に関する総合的研究班総会 ―有機水銀の健康影響に関する研究―
平成10年3月（東京）
- (9) 有澤孝吉, 中野篤浩, 伊藤新一郎, 劉 暁潔, 斉藤 寛
「環境カドミウム汚染改善後の尿中カドミウム濃度の低下」
第68回日本衛生学会総会
平成10年3月（岡山）
- (10) 安藤哲夫, 若宮純司, 山元 恵, 有村公良, 秋葉澄伯
「血球総水銀濃度と神経学的異常の出現頻度」
第67回 日本衛生学会総会
平成9年4月（東京）
- (11) 江口昭彦, 中野篤浩, 有澤孝吉, 斉藤 寛
「蛋白質摂取量の指標としての尿中イオウ排泄量の意義」
第68回日本衛生学会総会
平成10年3月（岡山）
- (12) 平山紀美子, 安武 章, 井上 稔, 佐藤政男, 森 信子
「メチル水銀の生体内無機化反応に関する研究（第三報）」
平成9年度重金属等の健康影響に関する総合的研究班総会 ―有機水銀の健康影響に関する研究―
平成10年3月（東京）

4. 疫 学 研 究 部

(1) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H.
Analytical methods for evaluating human exposure to mercury due to gold mining.
Proceedings of the International Workshop on “ Health and Environmental Effects of Mercury Due to Mining Operations ”, pp.131-141, 1997.
- (2) Akagi, H., Grandjean, P., Takizawa, Y. and Weihe, P.
Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease.
Environ. Res., Section A 77: 117-119, 1998 .
- (3) Sakamoto, M., Watanabe, K., Kakita, A., Takahashi, H., Adachi, T. and Nakano, A.
Widespread neuronal degeneration in rats following oral administration of methylmercury during the postnatal developing phase: a model of fetal-type Minamata disease
Brain Res., 784: 351-354, 1998.
- (4) Kobayashi, Y., Sawa, H., Akagi, H., Itakura, C., Fujioka, Y. and Nagashima, K.
Distribution pattern of apoptotic cells in cerebellar vermis experimentally induced by methylmercury intoxication,
Neuropathology, 18: 33-37, 1998.
- (5) Sato, M., Haraguchi, K., Ando, T., Tomiyasu, T. and Akagi, H.
Distribution of total mercury and methylmercury in tissues of the mussel mytilus galloprovincialis.
Environ. Sci., 5(4): 225-237, 1997.

(2) 学術研究会による発表

- (1) 坂本峰至, 中野篤浩, 足立達美, 高橋 均
「メチル水銀による小脳顆粒細胞内 Ca イオン上昇の特徴」
重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 ―有機水銀の健康影響に関する研究―
平成 9 年 3 月 (東京)
- (2) 坂本峰至, 若林孝一, 柿田明美, 中野篤浩, 高橋 均
「ラットにおけるメチル水銀の間欠曝露により得られる中毒症状: 水俣病モデルとして」
重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 ―有機水銀の健康影響に関する研究―
平成 9 年 3 月 (東京)

(3) 坂本峰至, 足立達美, 中野篤浩

「メチル水銀による小脳顆粒細胞内 Ca イオン上昇」

第 22 回環境トキシコロジーシンポジウム・第 1 回衛生薬学フォーラム合同大会

平成 9 年 10 月 (東京)

(4) 山口雅子

「水俣湾内外の潮間帯生物の群集構成と水銀含量 (2)」

第 25 回海洋生態談話会

平成 9 年 2 月 (天草)

5. 所 長

(1) 学術刊行物による発表

- (1) Takizawa, Y.
Mercury and human health.
Proceedings of 1st Japan-China Joint Symposium on Environmental Sciences, pp.1-11, Kyushu Environmental Evaluation Association and China Institute for Radiation Protection, June 1997.
- (2) Takizawa, Y.
Minamata experience-Recent developments on the government policies and regulations including compensation.
Proceedings of International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations, pp. 216-227, National Institute for Minamata Disease, Minamata (Japan), March 1998.
- (3) Takizawa, Y., Muto, H., Minagawa, K. and Fujii, M.
Photochemical formation of methylmercury and photodegradation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans.
Photomed. Photobiol., 19: 89-93, 1997.
- (4) Takizawa, Y., Qingmei, H., Hisamatsu S. and Abe, T.
Concentration of ^{232}Th , ^{230}Th and ^{228}Th in various tissues of Japanese subjects.
J. Radioanal. Nucl. Chem., 226: 191-194, 1997.
- (5) Takizawa, Y.
Risk assessment of environmental effects of ozone depletion.
Text books of Seminar on Ozone Layer Protection and Applicable Technology, pp. 1-10, Japan International Cooperation Agency, Tokyo (Japan), 1997.
- (6) Takizawa, Y.
Minamata disease and the Niigata mercury poisoning incident.
Text books of Heavy Metal Pollution Control, pp.1-24, Japan International Cooperation Agency, Osaka (Japan), 1997.
- (7) Takizawa, Y.
Driving forces behind current radioecological studies and perspectives of human effect studies.
Proceedings of International Workshop on Comparative Evaluation of Health Effects of Environmental Toxicants Derived from Advanced Technologies, National Institute of Radiological Sciences, Japan, 1998.

- (8) Akagi, H., Grandjean, P., Takizawa, Y. and Weihe, P.
Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease.
Environ. Res., Section A77, 98-103, 1998.
- (9) Aramaki, R. and Takizawa, Y.
Epidemiological studies on the skin cancer in Japan-update.
Photomed. Photobiol., 19: 117-119, 1997.
- (10) Eto, K., Takizawa, Y., Akagi, H., Haraguchi, K., Asano, S., Takahata, N. and Tokunaga, H.
Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases-The pathological points of view-
Proceedings of International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury Due to Mining Operations. pp.26-43, National Institute for Minamata Disease, Minamata (Japan), March 1998.
- (11) Hachiya, N., Takizawa, Y., Hisamatsu, S., Abe, T., Abe, Y. and Motohashi, Y.
Atmospheric mercury concentration in the basin of the Amazon, Brazil.
Environ. Health and Prev. Med., 2: 183-187, 1998.
- (12) Hirasawa, F., Kawamura, Y., Sato, M., Suzuki, S., Terada, K., Miura, N., Fuji, M., Kato, K., Takizawa, Y. and Sugiyama, T.
The effect of silver administration on the biosynthesis and the molecular properties of rat ceruloplasmin.
Biochem. Biophys. Acta, 1336: 195-201, 1997.
- (13) Longstreth, J. D., de Gruijl, F. R., Kripte, M. L., Takizawa, Y. and van der Leun, J. C.
Health effects.
Environmental Effects of Ozone Depletion, Interim Summary, pp. 2-3, UNEP, Nairobi, Kenya, 1997.
- (14) Tonouchi, S., Shinoda, Y., Suzuki, H., Komura, K. and Takizawa, Y.
Radiation level in the Kashiwazaki Kariwa area.
J. Radioanal. Nucl. Chem., 226: 247-253, 1997.
- (15) 滝澤行雄
「歴史的トピックスー水俣病」
疫学ハンドブック「重要疾患の疫学と予防」(日本疫学会編集)、pp. 351-355, 南江堂, 東京, 1997.
- (16) 滝澤行雄
「廃棄物焼却に伴うダイオキシンの発生と地球運命からみた毒性」
医療廃棄物研究, 92(2): 79-91, 1997.

- (17) 滝澤行雄
「私の RI 歴書－公衆衛生と環境放射能研究」
Isotope News, 11: 26-29, 1997.
- (18) 滝澤行雄
「研究評価を考える」
保健物理, 32(3): 263-264, 1997.
- (19) 滝澤行雄
「水俣湾の魚のフェンスの撤去」
遺伝, 52(2): 8-9, 1998.
- (20) 滝澤行雄
「ダイオキシン類の発がんリスク－IARC（国際癌研究機構）の再評価」
資源環境対策, 34: 271-274, 1998.
- (21) 滝澤行雄, 蜂谷紀之（訳）
「第 23 章 金属類 Metals (P. L. C. M. Van Rie 1 著)」
医薬品の副作用大事典第 12 版(M. N. Gukes 編集), pp.535-559, 西村書店, 新潟, 1998.
- (22) 市川龍資, 滝澤行雄, 桜井直行, 清水 誠, 村松康行
「環境放射能水準調査結果報告書（食品試料の放射能水準調査）」
（財）日本分析センター, pp.1-41, 1998.
- (23) 佐藤敏彦, 高橋 譲, 八幡勝也, 中川晋一, Wojtczak, A., 滝澤行雄, 田嶋尚子,
神山昭男, 赤沢俊一, 東 敏昭, 山口直人, 関川 暁
「公衆衛生領域におけるインターネットの活用」
日本公衛誌, 44: 518-521, 1997.
- (24) 蜂谷紀之, 滝澤行雄（訳）
「第 24 章 金属拮抗薬 Metal antagonists (R. H. B. Beyboom 著)」
医薬品の副作用大事典第 12 版(M. N. Gukes 編集), pp.560-591, 西村書店, 新潟, 1998.
- (25) 住野公昭, 西尾久英, 李 明鎮, 林 千代, 田増章吾, 安保克己, 左 明, 山本良二,
二宮ルリ子, 小泉直子, 鈴木泰夫, 滝澤行雄, 藤木素土, 喜田村正次
「哺乳集吸着と還元分解の新技術」
平成 9 年度「重金属等の健康影響に関する総合研究班総会－有機水銀の健康影響に関する研究」
日本公衆衛生協会（財）, pp.83-86, 1998.

(2) 学術研究会による発表

- (1) Takizawa, Y.
Mercury and human health-A Minamata's experience.
1st Japan-China Joint Symposium on "Environmental Science"
June 1997 (Fukuoka)
- (2) Takizawa, Y.
The Minamata experience.
Keynote lecture, International Conference on "Human Health Effects of Mercury Exposure".
June 1997 (Torshavn, Faroe Islands)
- (3) Takizawa, Y.
Calculated frequency of paraesthesia in the Minamata disease using Bakir's model for sign and estimated body burden of methylmercury.
international Conference on "Human Health Effects of Mercury Exposure".
June 1997 (Torshavn, Faroe Islands).
- (4) Takizawa, Y.
Human Health.
UNEP Environmental Effects Panel Meeting (FY 1997-1st Meeting),
September 1997 (Elrangen, Germany).
- (5) Takizawa, Y.
Minamata experience-Recent development in the government's policies on regulation including compensation.
International Workshop on "Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operation".
November 1997 (Manila, Philippines).
- (6) Takizawa, Y.
Human Health.
UNEP Environmental Effects Panel Meeting (FY 1997-2nd Meeting).
February 1998 (Pretoria, South Africa)
- (7) Takizawa, Y.
Driving forces behind current radioecological studies and perspectives of human effect studies.
International Workshop on Comparative Evaluation of Health Effects of Environmental Toxicants Derived from Advanced Technologies.
January 1998 (Makuhari).

- (8) Akagi, H., Grandjean, P., Takizawa, Y. and Weihe, P.
Estimation of methylmercury dose levels in patients with Minamata disease.
International Conference on “Human Health Effects of Mercury Exposure.”
June 1997(Torshavn, Faroe Islands)
- (9) 滝澤行雄
「メチル水銀およびダイオキシン類の光分解」
第 19 回日本光医学・光生物学会総会
平成 9 年 7 月（神戸）
- (10) 荒巻亮二, 滝澤行雄
「日本の最近における皮膚がん死亡の疫学的研究」
第 19 回日本光医学・光生物学会総会
平成 9 年 7 月（神戸）
- (11) 住野公昭, 西尾久英, 李 明鎮, 林 千代, 田増章吾, 安保克己, 左 明, 山本良二, 二宮ルリ子,
小泉直子, 鈴木泰夫, 滝澤行雄, 藤木素土, 喜田村正次
「捕集吸着と還元分解の新技术」
平成 9 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会－有機水銀の健康影響に関する研究－
平成 10 年 3 月（東京）
- (12) 関川 暁, 滝澤行雄, 寶珠山務, 西村理明, 佐藤敏彦
「インターネットと国際交流－グローバル・ヘルス・ネットワーク・スーパーコース」
学術集会「糖尿病学の進歩」
日本糖尿病学会 平成 10 年 2 月（仙台）

（３） 講演による発表

- (1) Takizawa, Y.
Minamata disease and Niigata methylmercury poisoning incident.
International Seminar: “Heavy Metal Pollution Control Course FY 1997 (JICA, Osaka)”.
July 1997 (Minamata)
- (2) Takizawa, Y.
Epidemiology of mercury poisoning.
International Seminar: “Group Training Course in Community Health Services (JICA, Kyushu)”.
August 1997 (Kurume)

- (3) Takizawa, Y.
Risk assessment of environmental effects of ozone depletion.
International Seminar: “Ozone Layer Protection and Applicable Technology (JICA, Tokyo)”.
February 1998 (Tokyo).
- (4) 滝澤行雄
「41 年ぶりに黄金漁場を夢見る水俣」
韓国QチャンネルTV
平成9年10月（放映）
- (5) 滝澤行雄
「環境化学物質の難分解性・蓄積性」
日本プラスチック協会（財）総会,
平成10年2月（東京）

4. 所内セミナー記録

(1) 水俣湾におけるカサゴを頂点とした食物連鎖網と水銀蓄積機構の解明

(平成9月4月23日)

九州大学理学部付属天草臨海実験所助手 森 啓介

水俣湾産魚類の内、磯の定住種であり水銀蓄積の高いカサゴを対象種として、その餌となる底生無脊椎動物に焦点を当て、その群集構造ならびに食物連鎖網を明らかにし、同時に各種生物の水銀分析を実施することにより、水銀蓄積機構の経路及び機構の解明を試みた。

(1) 食物連鎖網の解明

転石地潮間帯の群集構造は、分類群においては軟体動物が摂食様式については Grazer (藻食者) が卓越していた。これらの藻食者は転石表面の付着藻類やバクテリアを餌としている、つまり転石群集はその場所の藻類の一次生産物に依存していた。一方、潮下帯群集においては、大型藻類の現存量が増えるが、動物全体の密度は減少し、特に貝類は10分の1になった。甲殻類・棘皮動物は潮下帯特有の種類が多くなって、低密度で多数種になり、貝類は少数派になっていた。貝類以外の優占種については、全体的に潮間帯種と潮下帯種に区分でき、共通種が非常に少なくなっていた。

大潮満潮時に低潮線付近に刺し網を仕掛け、次の干潮時に網を回収し、採集された魚類の胃内容を調べた。カサゴはヒライソガニ、オウギガニ類などのカニ類をもっとも好み、ついで小型甲殻類、ヒザラガイであった。カサゴが好む甲殻類は潮間帯と潮下帯で出現種が異なるため、胃内容分析によりどの潮位のものが明らかとなった。潮間帯で捕らえたカサゴは潮間帯のカニ類を主として食べており、潮下帯で捕らえたカサゴも潮間帯の生物を20%ほど食べており、ベントスの豊富な潮間帯を主要な餌場としていることが明らかになった。

カサゴの主要な餌であるヒライソガニ、オウギガニ類およびその他主要構成種の食性分析(胃内容分析、室内給餌実験、野外摂餌観察)を行った。その結果をまとめてカサゴを頂点とした食物連鎖網を明らかにした。

(2) 水銀蓄積機構の解明

上記の食物連鎖網を基に、主要構成種あるいはグループについて、また潮間帯および潮下帯の様々な種について、いろいろな角度から水銀分析を行った。全調査において湾内のベントスの水銀値は湾外より高かった。また潮位による差は明瞭な場合と不明瞭な場合があった。湾内外の差や潮位による差が明瞭に見られた場合は、底質の水銀値の差と相関が高かった。種ごとにばらつきはあったものの、総じて食性が上位のものほど水銀値が高かった。サイズ別の水銀分析の結果、例外がかなり出たものの、総じて大型個体ほど高濃度の蓄積が見られ、成長に伴う生物濃縮が示唆された。

ろ過食者の底泥からの水銀取り込みを実証するために、水俣湾内の底質の水銀値が高かった地点にケージを設置し、(水銀値が低い)天草よりアサリを持ち込み、その後の水銀蓄積過程を見る実験を行った。4ヶ月放置した後、水銀分析を行ったところ、移植したアサリに、現場のアサリとほぼ並ぶ程度の水銀蓄積が見られた。

(2) SCOPE の活動と日本の役割

(平成 9 年 5 月 7 日)

名古屋大学大型計算センター教授 浦部 達夫

SCOPE (Scientific Committee on Problems of the Environment) は 1969 年に ICSU (International Council of Scientific Unions) により設立され、その役割は、

- ・ 人間が環境に及ぼす影響と、環境変化が人・健康・福祉に与える影響—特に地球規模あるいは幾つかの国に跨がるような影響や効果に注目して知識を深めること。
- ・ 非政府的、学際的、国際的な科学者の協議会として貢献する事、また、環境諸問題に関して、政府機関、政府間機関、非政府機関に対して役立つアドバイスを行うこと。

となっている。この目的に沿って、環境にとって重要な問題が顕在化する以前に科学的に取り組み、必要な提言を行ってきた。例えば、「核戦争の環境への影響 (ENUWAR、1982)」の成果は核軍縮の促進に貢献したという評価が高い。SCOPE の研究成果に基づいて幾つかのプロジェクトが設立された。「地球環境監視システム (GEMS、1973)」、「潜在的毒性化学物質への国際的抵抗 (IRPTC、1977)」、「国際地圏生物圏計画 (IGBP、1986)」はその例である。

現在の期 (1996~1998) には SCOPE プロジェクトとして 18 のテーマが設定されていて、運営上三つのクラスターに分類されている。

- (1) 実践と政策クラスター：持続可能な開発のためのさまざまな問題、たとえば指標の開発や経済的側面などが含まれる。
- (2) 生態のプロセスと生物多様性クラスター：多様性の問題や土地利用の問題
- (3) 健康と環境クラスター：水銀など化学物質の毒性の問題や放射性物質の問題

これらプロジェクトの成果は様々な形で公表されるが、最も重要な形態は SCOPEBook と呼ばれるシリーズの本として出版されるものである。それぞれは約 500 ページの英文ですでに約 60 冊がワイリー社から出版されている。

学術会議の SCOPE 専門委員会が日本 SCOPE 委員会として対外的には活動しているが、現在、SCOPE の副会長を大島康行早稲田大学名誉教授がつとめ、また、1995 年の第 9 回総会を東京で開催するなど、運営に貢献している。科学プロジェクトの中でも、放射性物質や化学物質の健康影響では日本は幾つかの不幸な経験を持っており、それぞれの専門家が参加して貢献している。水銀プロジェクトへの赤木洋勝博士の貢献は重要な一つである、カドミウムプロジェクトへのイタイイタイ病研究者の参加も計画されている、内分泌攪乱物質の問題では SCOPE と IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) との連携が追求されているが、住友化学の宮本純之博士がその橋渡しを果たしている。

(3) 地球環境問題の国際的動向

(平成 9 年 5 月 7 日)

自然環境研究センター理事長 大島 康行

(4) 環境研究の問題点

(平成9年5月7日)

前国立環境研究所所長 鈴木 継美

1. 環境研究は環境保全活動と切り離すことができない。研究それ自体は独立のものであり、研究者の自発的な活動でなければならないが、研究者が環境保全を常に意識していることによって、自発的な研究が環境保全に内在的に繋がるという性質を持っている。
2. 環境保全活動は環境問題をどのように認識するかが出発点となる。その時、局地的な問題を重視するか、広域的な問題を重視するか、あるいは地球規模の問題を重視するかによって問題は仮に同一の問題であっても異なる。また誰が認識の主体であるかによっても問題はあるいは、問題の種類は異なる。地域住民の目で見た重要度と地方公共団体、あるいは国、国際機関の目で見た重要度はしばしば食い違いし、一般市民と専門家とは異なる。どちらがより正しいかという問題設定はこの際意味を持たないことに留意すべきで、何をどのように進めるべきかについて、色々なセクターの間で関係するような条件を共通の場で議論し合意を形成することが必要な手続きとなる。
3. 環境保全活動と一体化した研究活動は、これまでの科学・技術研究とはかなり性格が異なる。この種の活動は例えば天気予報、地震予知、流行病予防等にすでに見られるように観測・監視、解析（現象解明）、モデリング、予測と続く一連の活動に基づき影響を評価し対策を立案しそれを実践する。その結果を更に観測・監視し、不確実性を減少させながら新たな理論化を進め次の予測・対策へと展開するという途切れることのない社会的プロセスとして進められる。環境の研究に従事している人々は基本的な科学・技術の研究者であったり、あるいはモデル作成者だったり、評価技法の開発者だったり、政策科学的な研究者だったり、極めて多様である。またそのバックグラウンドもまちまちであることが普通であるが、いかなる環境問題を念頭に置いているか、また前述の環境保全活動のどの部分を分担しているかについての鮮明な意識を持つことによって、研究チームの統合性が保持される。
4. 科学者が象牙の塔の中で、普遍的、客観的な真理を求めて、それだけで独立して研究生活を送るという図式はすでに古びた幻影になっている。そもそもそのような科学と科学者は存在しなかったことを歴史は教えてくれる。行政機関の中に作られた研究組織は常に行政目的を優先させるべきだとする圧力の下にあるが、行政の目的が変化しそれに伴って手段もまた変化しつつある。その中で研究者は相対的独立性を維持し、研究の自発性を確保するためにどうしたらよいかをもっと徹底的に考えなければならない時である。

(5) 不知火海沿岸住民の慢性メチル水銀中毒の疫学と病像論

(平成9年6月6日)

与論病院副院長 二宮 正

魚介類を摂取することにより生じるメチル水銀中毒症は、1953年に水俣で起こったのが最初である。1960年には、不知火海沿岸住民の毛髪水銀値は、汚染されていない地域の熊本県住民に比べ、十倍から二十倍も高かった。不知火海沿岸住民は、メチル水銀の水俣から不知火海への拡散が収束する1968年に

至るまで、十年以上魚介類の摂取の禁止を受けないまま、低濃度のメチル水銀を含む魚介類を摂取し続けた。われわれはこれらの人々が、メチル水銀を長期間摂取し続けたことの影響をメチル水銀の拡散が終わってから十年後に研究した。

一般的に、日本の小規模な漁村の住民は、四十年前には一種の共同体を形成し、獲れた魚の一部は住民の間で分け合うのが普通であった。御所浦町の大浦と宮崎県北浦町の市振はともに小さな漁村である。そのような漁村では、魚介類の摂取は職業に無関係であったと思われる。不知火海沿岸の漁村の主な食料は不知火海の魚介類であった。一方市振の人々は水銀汚染の経歴のない日向灘沿岸の魚介類を摂取していた。われわれは、大浦で 121 人、市振で 142 人の志願者について、ブラッドリー等の方法に従って、神経学的スクリーニング検査を実施した。両地域の志願者の年齢と性分布は類似していた。検査に際しては、メチル水銀中毒症に特徴的な五つの神経学的所見に着目した。(1) 感覚異常 (感覚低下)、(2) 随意筋の共同運動異常 (アタキシア)、(3) 聴力障害、(4) 視野狭窄、(5) 不明瞭なしゃべり (構音障害)。検査結果の統計学的比較はカイ二乗テストで検定した。

上記五つの神経学的所見は、いずれも市振の住民に比べて大浦の住民の方に有意に高い頻度で見られた。大浦におけるこれらの所見のいずれも、1960 年以前に水俣で見られた急性のメチル水銀中毒症に比べると軽微であった。しかし市振の人々の神経学的所見とは明らかに識別がついた。感覚低下は大浦で見られた五つの神経学的所見の中でもっとも高頻度 (73 %) に見られた。大浦で観察された感覚低下の大部分はいわゆる手袋ソックス型の、四肢末梢のそれであった。このタイプの感覚低下は市振では稀であった。大浦では、56.2 % の人が五つの神経学的所見のうち二つ以上を持っていたし、15.7 % の人が四つ以上の神経学的所見を持っていた。一方、市振では二つ以上の神経学的所見を持っていたのは、わずか 9.2% の人に限られていた。さらに四つ以上の神経学的所見を示した人は皆無であった。水俣からのメチル水銀の拡散が終了して十年経った後でも、このように神経学的異常が検出できた。不知火海沿岸の住民が、食事を介してメチル水銀に長期間曝露されたことによって影響を受けたことがこれらの結果から明らかになった。

(6) QOL 研究のすすめかたーひとり暮らしの高齢者の研究の経験からー (平成 9 年 6 月 13 日)

厚生省看護研修研究センター所長 田村 やよひ

約 10 年ほど前から約 5 年間、私は一人暮らし高齢者の QOL 研究に携わってきた。80 年代の後半という時代は QOL という言葉が流行し始めていたが、まだ十分な概念的な規定もなく、まして測定用具の開発も腎不全患者やがん患者など特定の疾病を持った人に限定されたものしかない時代であった。

当時は看護研究として一人暮らし高齢者を取り上げるということもほとんどなされていず、もっぱら福祉の対象としてしかとらえられていない時代であった。

そうした状況の中で、一人暮らし高齢者の QOL に関する看護の研究をすすめようとしたとき、その研究デザインはいわゆる「科学的」な仮説検証型のデザインではなく、一人暮らし高齢者の生き様を記述する帰納的研究デザインとなった。

質的研究方法には、現象学的方法や民族学的方法などがあるが、私は象徴的相互作用理論に基づくグ

ラウンデッド・セオリー・アプローチを用いた。これは社会学を基盤とした私自身の学問的背景による。

このような質的研究は、研究者の資質が結果に重要な関わりを持つものである。それは通常の研究手法でとるアンケートやテストなどの測定用具が、研究者自身だからに他ならない。人間関係を構築する能力、観察力、インタビュー技術、対象者の心理に深く入り込み本音を引き出す力、対象者の様々な行動・言葉や表情などから本質を抽出する理論的感受性など、求められるものは多い。従って、研究に取りかかる前にこうした能力を鍛えるべく訓練を行った。

データ収集は、一人暮らし高齢者を訪問し、在宅の状況を様々な観点から観察するとともに、2 時間程度の半構成的面接を行った。面接内容は QOL に関連する日常生活の状況・過ごし方、健康状態、生活全般についての満足感、人生に対する評価、自己概念・自己評価などである。観察結果と高齢者の言葉とを文字化し、これをデータとして分析を進めた。分析はデータの意味を抽出し、そしてコーディングを繰り返す中でその抽象度を上げるという方法で行った。分析のプロセスでは、質的研究の経験者によるスーパービジョンを時々受けて、分析の妥当性を確保することとした。

一方、データそのものの信頼性についても確認をするため、対象となった高齢者と外来で長期に関わってきた看護婦に生のデータを提示し、対象者が研究者にどの程度、自己を開示しているのかなどを確認する手続きを取った。

なお、このような質的研究方法は時に、対象者が自己を研究者に対して必要以上にさらけ出してしまったという悔いを残すことがある。これらをフォローする体制を整えておくことも必要である。私は研究への参加承諾書にこうした必要が生じた場合の対応についても書き加えて対処した。

以上のような方法により、私は一人暮らしの高齢者の QOL をパターン化したり、構造化するなどして知見をまとめた。

(7) 日光老化と発癌

(平成 9 年 7 月 7 日)

熊本大学医学部皮膚科学教室教授 小野 友道

われわれヒトは太陽によって生かされている。太陽は神であり、Sunday (日曜日)は太陽に感謝する日であった。北欧などでは日が射すと、こぞって日光浴をする。くる病予防のためであった。ブロンズ色に焼けた肌は健康のシンボル。クロンボ大会で子供たちは覇を競いあった。そう、太陽は紛れもなく健康の神様であった。少なくとも 1960 年代までは。

1970 年代に入り、フロンガスがオゾン層に影響し、ひいては皮膚癌を増加せしめるとの報告がなされ、一挙に太陽はヒトにとって「敵」となってきた。

皮膚は最も外側にある臓器である。目以外では日光の影響を直接受ける唯一の臓器である。皮膚への日光の影響は急性と慢性に区別できる。急性はヒヤケ sun burn である。これは可逆性である。一方、生まれて以来、ヒヤケを意識するか否かは別として、日光の蓄積効果が皮膚に表れてくる。これが慢性の影響である。ハーバードのフィッツパトリックは“dermatoheliosis” 太陽皮膚症とよんだ。ゴワゴワし、深いしわが刻まれた皮膚である。高齢者の顔の老化による変化のうち 70 %以上は年齢による変化でなく、日光による影響である。これを日光老化と呼ぶ。病理組織学的に最も顕著な変化は真皮にみられる

“日光弾性線維症”である。この変化は弾性線維の成分であるエラスチンの変化であるとされている。我々は本変化がエラスチン蛋白への糖の非酵素学的付加反応（Maillard 反応）によって起こることを見いだした。Maillard 反応後期生成物（advanced glycation end- products; AGE）の一つである Nε-（Carboxymethyl）lysine のエラスチンへの沈着を免疫組織、免疫電顕などで確認した（J. Invest. Dermatol., 108: 797-802, 1997）。この所見が将来『カラスの足跡』の治療に結び付く可能性を模索していきたい。さて、日光過敏を示す遺伝性疾患がある。色素性乾皮症が代表疾患である。常染色体劣性遺伝を示し、正常人の 1,000 倍以上の頻度で皮膚癌を発生する。本症の研究から、紫外線発癌が明らかとなった。太陽皮膚症となった皮膚には紫外線誘発の皮膚癌が発生するのである。高齢者社会の今日、紫外線曝露についての予防が不可欠となってきた。また、我々は 17 歳男、8 歳女の兄妹における光線過敏症が、色素性乾皮症と異なる新しい疾患であることを見い出した。すなわち不定期 DNA 合成能の低下がなく、紫外線照射後の RNA 合成の回復の低下が認められた。臨床的に色素性乾皮症に類似するが、細胞生物学的にはコケイン症候群に似た所見を呈したのである。UVs syndrome として報告した（Mutat Res., 314: 233-248, 1994）。本症に皮膚癌が発生するか否かは今後の経過、症例の積み重ねによって判明する。

皮膚にとって太陽は皮膚癌発生の大きなリスクファクターであるが、その恩恵は計り知れない。まだまだヒトに対する太陽の影響は謎である。あまり敵視することなく、「いい加減」で太陽と付き合わねばならないことを言っておかねばならない。

（８）環境—地球規模の問題解決 正確な予測に基づく警告を

（平成 9 年 10 月 3 日）

（財）地球環境産業技術研究機構副理事長兼研究所長 近藤 次郎

本日は滝澤所長とご一緒にチッソ工場を見学する機会を得ました。私が国立公害研究所に赴任したのは 1977 年 10 月でしたが、53 年頃から水俣湾付近で神経障害のある患者の発生が報道されておりました。

研究所への着任早々に生物部の安野正行君から鮎の飼育実験で薄い濃度の水銀溶液でも 3 ヶ月程度で肝臓や脾臓に濃縮する。そこで水俣病は海水中でのプランクトンから大型魚までの食物連鎖によって、その発生が説明できると聞かされ初めて環境問題の幅の広さに驚きました。チッソの製造工程で発生するメチル水銀が病気の原因ではないかという説は当初からありましたが、大量の海水に稀釈されるので、それが病気の原因とは思いつきませんでした。

科学者は根拠のない説を支持することができないのは当然ですが、研究に手間どり原因が究明される間に不治の病に苦しむ患者を出してしまったことを悲しく思います。このようなことが今後あってはなりません。埋め立て地の資料館も見学しましたが、胎児の間に罹り、成人になられた患者の方の写真は大きなショックでした。

チッソでは排水等が工場敷地外に漏出しないように万全の環境対策をとると共に製品を変更して問題のある工程を全廃したと説明を受けました。化学工業では天然には存在しないような物質を製造することができますが、原料から製品までの工程で有害物質が発生し、工場外に洩れることがあります。そこで近年は物質の移動を監視する制度、PRTR が試みられています。

さて本年は気候変動枠組条約に調印した諸国が 12 月に京都に集まり具体的に CO₂ の排出削減目標を

決める議定書について討議することになっています。大気中の CO₂ の濃度が次第に増加していることについては明瞭なデータがあるにも拘わらず、その影響で気温がどの程度上昇するかの推定値は一致せず、科学者の間にも様々な意見があります。政府間パネル（IPCC）で議論しているのに現在でもまだ気候変動の予測につき不確実性が消えないのは残念です。この結果、政策担当者も反応が様々で、京都会議は難航するものと予想されます。

科学者はすべての現象を正確に予測し、それを多くの人々に伝える責任があると思います。水俣病研究センターに在職されるすべての方々のますますのご研鑽を祈ります。

（９）最新の先天性代謝異常をめぐる話題

（平成 9 年 10 月 31 日）

秋田大学医学部小児科学教室教授 高田 五郎

21 世紀は「脳の世界」とも言われ、脳機能を分子レベルで理解しようとの精力的な努力がなされている。「experiments by nature」としての広義の先天代謝異常症は、脳機能の物質的基盤を解明する上に極めて重要な糸口を与えていると言える。これまで、脳障害を合併する糖・蛋白・脂質などの物質代謝やミトコンドリア・リソソーム・ペルオキシソームなどの細胞内小器官での代謝異常症について、それぞれの角度からある程度の解明がなされてきている。最近では、分子生物学的手法によって Huntington 舞踏病などの triplet repeat 病の存在も衆知のものとなった。

アミノ酸代謝異常症についてみれば、脳障害の発生機序には大きく言って 2 通りある。1 つは脳の酵素異常に由来するもの（脳内の代謝異常）、2 つめは脳以外の酵素異常に由来するもの（肝などの代謝異常が脳－血液関門（BBB）を介して二次的に脳代謝異常を招来するもの）。前者の代表はグリシン開裂酵素欠損症（脳障害は神経伝達物質でもあるグリシンの脳内増加による）であり、後者の代表はフェニルケトン尿症（PKU：血中に著増するフェニルアラニン（Phe）が他のアミノ酸の BBB 輸送を拮抗阻害し、脳内アミノ酸濃度に不均衡を来し、結果として脳蛋白合成を阻害する）であろう。

PKU は、最も古くから研究され遺伝子構造も解明されている疾患であるが、未だに新しい課題を次々と我々に提供し続けている。早期発見（新生児マススクリーニング）・早期治療（Phe 制限食）によって患者は全く正常に成長し成人にまで達するようになっている。この PKU 女子が結婚し妊娠すると、胎児は流産するか、高頻度に小頭症・脳障害・心奇形などをもって出生するという新しい問題を提起した。受精時から胎児期を通じて高 Phe 血によって灌流されるためであり、胎児障害の発生機序解明に手掛かりを与えている。

PKU に対する食事療法が導入されてから、それでも脳障害を予防できない異型 PKU の存在が浮上してきた。Phe 水酸化酵素の補酵素（テトラヒドロbiopterin：BH4）欠損症である。BH4 は Phe のみならず、トリプトファンやチロシンの補酵素でもあるため、それらに由来する神経伝達物質（セロトニンやドパミンなどの）欠乏が脳障害の原因と考えられている（BH4 合成に与る 3 種の酵素以上も発見された）。脳が正常に発育するには、脳を構築とする基材が存在することだけでは不十分で、神経伝達物質のような機能的物質の存在をも必要とすることを、この疾患の存在は示唆している。

脳機能のあまりに複雑かつ精細さの故に、その全容解明には未だほど遠い、「精神の座」としての脳は依然としてその神秘のベールを纏ったままである。

(10) 細胞レベルにおけるカドミウムと亜鉛の相互作用

ーメタロチオネン誘導は関与するかー

(平成9年11月6日)

北陸大学薬学部 助教授 鍛冶利幸

亜鉛がカドミウムの毒性を軽減することについては、古くより数多くの報告がある。

このような亜鉛の防御効果は、亜鉛によって誘導されたメタロチオネインにカドミウムが捕捉され、結果として毒性発現型のカドミウムが減少することに基づくことが定説となっている。本講演では、この定説を栽培培養系を用いて再検討し、亜鉛の防御効果がメタロチオネイン誘導ではなく細胞内カドミウムの蓄積減少の結果として生じること、しかしながらその場合でも構成的に産生されているメタロチオネインがカドミウムの細胞毒性の軽減に寄与することを見出したことを報告し、これに基づいてカドミウムと亜鉛の新しい相互作用メカニズムを提案する。

経口採取したカドミウムは血流に入り、血管内を移動し標的臓器まで運ばれて毒性を発現するので、血管内腔を一層に覆う内皮細胞はカドミウムの最初の標的になり得る。そこで、培養血管内皮細胞におけるカドミウムと亜鉛の相互作用を検討したところ、亜鉛がメタロチオネインの誘導に非依存的にカドミウムの細胞毒性を軽減することが明らかとなった。このような亜鉛の防御作用は、カドミウムと亜鉛が共存したときだけでなく、内皮細胞を亜鉛で前処理したときにも認められた。

メタロチオネイン誘導を介さないカドミウムの細胞毒性の亜鉛による軽減は内皮細胞以外の cell type (ウシ大動脈血管平滑筋細胞、ブタ腎上皮性 LLC-PK₁ 細胞、Chang liver 細胞) においても認められた。亜鉛がカドミウムと共存したときおよび亜鉛で細胞を前処理したとき、細胞内への亜鉛の蓄積は増加し、カドミウムの蓄積は減少したが、亜鉛によるメタロチオネインの誘導は認められなかった。しかしながら、メタロチオネイン遺伝子をノックアウトしたマウス胎児由来線維芽細胞を亜鉛で前処理した後カドミウムで処理し、カドミウムの細胞毒性の変化を検討したところ、この細胞種においても細胞内への亜鉛の蓄積の増加とカドミウムの蓄積の減少が認められたが、カドミウムの細胞毒性の軽減は認められなかった。

以上の結果は、細胞レベルにおいて、(1)亜鉛はメタロチオネインの誘導を介さず細胞内へのカドミウムの蓄積を減少させることによってカドミウムの細胞毒性を軽減し得る、(2)亜鉛による細胞内カドミウムの減少は取り込み段階での拮抗ではなく細胞内亜鉛がカドミウムの取り込みを抑制することによる、(3)このとき構成的に合成されているメタロチオネインがカドミウムの細胞毒性の軽減に寄与している、ことを示唆していた。亜鉛は細胞内において見かけた上カドミウムの濃度を低下させるので、これを「希釈効果」と名づけた。

(11) Other bacterial toxic metal resistances: molecular genetics and environmental concerns

(平成9年11月10日)

イリノイ大学医学部教授 Dr. Simon Silver

Bacteria have genetically-based resistance systems for toxic metal ions including Ag^+ , AsO_4^{3-} , AsO_3^{2-} , Cd^{2+} , Co^{2+} , CrO_4^{2-} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Sb^{3+} , TeO_3^{2-} , T^+ and Zn^{2+} . Each includes a regulatory determinant for resistance mechanism itself. Genome “releases” of total microbial genomes and partial genomes for higher organisms such as *C. elegans* and human have included ORFs that are listed as more similar to those we studied for bacterial heavy metal resistances than for any other data base entries.

For example, gene products homologous to the ArsA ATPase have been found in *Methanococcus* and humans. Thus a useful two-direction pathway has developed, where detailed studies of bacterial metal resistances facilitates understanding of microbial genomes and each new genome release provides additional homologous systems for metal transport and resistance. Other recent examples will be discussed. Ion efflux resistance systems have been found that are either ATPases (for example arsenite, cadmium, copper and silver efflux ATPases) or chemiosmotic ion/proton exchangers (for example for arsenite again, and for zinc, cadmium and cobalt cations).

The genes defective in the human hereditary diseases of copper metabolism, Menkes syndrome and Wilson's disease, encode P-type ATPases that are remarkably similar to bacterial cadmium ATPases, and the studies on the bacterial resistance system are key to recognition of these genes. A newly studied silver resistance system is of importance in situations of medical use of silver compounds (burn patients and silver catheters) and industrial environmental settings (film processing and mining). Bacterial enzymes reduce arsenate [$\text{As}(\text{V})$, AsO_4^{3-}] to arsenite. [$\text{As}(\text{III})$, AsO_3^{2-}] or oxidize arsenite to arsenate. Unexpectedly, functional arsenic resistance operons were found on the chromosomes of both *E. coli* and *B. Subtilis*.

References:

1. S. Silver. 1996. Bacterial resistances to toxic metal ions. *Gene* 179: 9-19.
2. S. Silver and L. T. Phung. 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annu. Rev. Microbiol.* 50: 753-789.

(12) 発達期の脳へ及ぼすメチル水銀の影響

(平成9年11月14日)

新潟大学脳研究所脳疾患解析センター助教授 若林 孝一

メチル水銀の最大の標的臓器は脳神経系である。その中でもヒト有機水銀中毒症では小脳顆粒細胞、脊髄後根神経節、大脳視覚野・聴覚野・感覚野に選択的な神経細胞脱落が生じる。一方、胎児性水俣病ではごく少数の剖検例をもとに成人発症の水俣病とは様相を異にすること、すなわち中枢神経系に広範な病変が形成されることが指摘されてきた。最近、我々は新生児期、幼若期、成熟期のラットに同量のメチル水銀を投与したところ、これら3者間では神経系の感受性や病変分布において極めて異なる差異が存在することを見出した。

新生児期(生後2日)、幼若期(生後15日)、成熟期(生後60日)のラットに10 mg/kgのメチル水銀に等モルのシステインとコンデンスミルクを加える方法(坂本ら)により1日1回、連続10日間経口投与した。新生児群では体重は増え続け、行動にも異常は認められなかった。幼若群では投与9日後から体重が減少し始め、その後、易刺激性、歩行障害、痙攣を呈し多くは死亡した。成熟群では6日後から

体重が減少し始め、13日後には後肢交差を呈した。病理組織学的に、新生児群ではごく軽度の変化が海馬と脳幹に認められた。一方、幼若群では極めて広範かつ高度の病変が認められた。すなわち、大脳皮質、海馬（CA3, CA4）、線条体、赤核、脳幹に明らかな神経細胞死の像が認められた。これに対し、成熟群では高度の変化が小脳顆粒細胞と脊髄後根神経節にほぼ選択的に認められた。

以上の結果からメチル水銀に対する神経細胞の脆弱性は脳の発達時期ならびに脳の部位によって大きく異なっていることが考えられる。

参考論文

1. Wakabayashi K, Kakita A, Sakamoto M, Su M, Iwanaga K, Ikuta F. Variability of brain lesions in rats administered methylmercury at various postnatal development phases. Brain Res 705: 267-272, 1995.
2. Sakamoto M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Adachi T, Nakano A. Widespread neuronal degeneration in rats following oral administration of methylmercury during the postnatal developing phase: A model of fetal-type Minamata disease. Brain Res, in press

（13）国際協力の推進にあたって－研修員受入れ体験談－

（平成9年11月14日）

オゾン層保護対策産業協議会 JICA 研修担当顧問 津島 進

国際協力の一環として、各国より研修員を迎え最近の情報の供与及びその情報に基づく技術指導等を行うことは大変有意義である。

研修員を迎えるに当たって、必要かつ十分な研修期間の決定及び研修目的に合った人選が必要となる。特に相手国の推薦による人選においては、その人のこれまでの功績に報いる為に派遣していただくがあるので、本来の目的を達成するためにも受入側が十分チェックし、人選をすることが何よりも大切である。

また、人選に当たっては、男女の割合、宗教等も考慮して決定すべきと考えている。特に宗教に関しては、研修期間が長期にわたる場合には、研修に伴う生活習慣を大きく変えて、十分なる研修効果が上がらない場合がある。その主たるものとして食事に関することや異教徒間での考え方の違いによるコミュニケーション不足から生じる精神的苦悩からくるものが大半であろう。

ここでは宗教について述べ、その違いによって起こる問題を未熟に防ぐことができればと考えている。中でもイスラム教、ヒンズー教については、それを理解し対応することが必要である。

（1）イスラム教

世界人口の約15%を占めるイスラム教徒は、中近東、東南アジア、アフリカ、韓国、中国南部等々に居住している。

イスラム教徒は、その教えの五行にしたがい、1日5回（夜明け、正午、午後、日没、夜半）規定にしたがって、メッカのカーバ神殿に向かいお祈りする。お祈りに当たっては、手足を清め礼拝することから、清める用具が必要であり、一般的にはメッカの方向を示す敷物を持参していることが多い。この敷物には磁石が付いている。近代建築の中では、その磁石がメッカの方向を正確に示さない場合があるので、できれば何かの目印を設けることがより望ましい。さらにその教えから、断食があり、イスラム

歴の9月の1ヶ月間、日の出から日没までの一切の食欲、喫煙等が禁じられているのでこの期間の研修は避けることが望ましい。食事については、豚肉が禁止であり、その加工食品に注意を要する。

(2) ヒンズー教

ヒンズー教徒は、インドを中心にセネガルやパキスタン、ガイアナ等に在住しており、古来のバラモン教と異なり、生き物の供養に反対であり、その代表が牛肉禁止となっている。その為か菜食主義者が比較的多い。

以上のことから、研修員の人選に当たっては同じ宗教をもつ者が複数人であれば、大変好ましい条件と言える。これらのことにも注意して頂き、なお一層の研究効果を上げ、国際貢献に寄与して頂ければ幸いである。

(14) 水俣病事件の教訓

(平成9年2月23日)

沖縄大学法経学部教授 宇井 純

公害は人命にまで及ぶ集団の健康被害であり、工業先進国では産業革命期のイギリスに若干の先例がある程度だった。現在は先進工業国だけの問題ではなく、発展途上国にも共通の課題となり、全地球的な環境の悪化にもつながる問題になった。ブラジル国サンパウロの死の谷や、東ドイツの煙による三角地帯の環境汚染はひどい状況である。

日本においては自然環境の特徴として公害の起こりにくい条件があった。すなわち、島国で四方を海に囲まれているから何でも海に捨てることができ、潮の干満があつて、流したものがどこかへ消えてくれる。雨が梅雨と台風に集中し、陸上の汚れを洗い流してくれる。大気汚染の多い冬に西北からの季節風で大気が海のほうに吹き飛ばされるなどである。こうした条件が存在したにもかかわらず公害が激化したのは、それだけ排出が多く、そのための対策を怠ったと考えるしかない。

敗戦後、資源調査会は、日本は豊富で、かつ更新性のある資源として水資源の重要性を強調し、水質汚濁防止法や水質科学研究所を作るべきだと答申した。これが活かされれば水俣病は防げたかもしれないと思うと無念でならない。

日本の公害経験のうち、成功例は2割、成功でも失敗とも言えないのが1割で、残りの7割は失敗の歴史である。日本の公害経験を世界に活かすには、私自身のことも含め失敗の歴史を正直に語り伝え、どうすれば次は失敗しないかを発信することが貢献への道ではないか。特に海外協力に当たっては、被害者・支援者団体の核となって、協力していくべきである。

また、公害問題を的確に捉えるには、現状をよく知っている被害者の声を直接聞くのが一番大切である。なぜなら被害者は自らの身体を害されたため、身体全体で被害を認識しているが、企業側は数字から被害の一部しか認識していないからである。そこで行政が両者の意見を中立に聞こうとしても、どうしても被害の一部しか捉えられないことになる。水俣病でも激症患者のみに偏った調査によって被害の過小評価がなされている。

被害者が縦に（市町村―県―国を順を追って）陳情すると、国に行き着く時には精魂尽き果ててしまう。市町村・県・国を同時に陳情することができれば、1964年の三島・沼津コンビナート建設反対運動

のように成功する。

また被害者が横のネットワークを作ると、どこが中心かわからなくなり叩きつぶされることがないので、運動が成功しやすくなる。NGOをどう支援していくかは今後の課題である。

最後に国水研の研究者へのメッセージとして、アジアの農村へ行き、現状を自分の目で見るべきだと思う。そこでこのセンターが何をすべきか見えてくるのではないだろうか。

(15) Studies on dental amalgam and mercury – exposure, accumulation and effects

(平成10年3月11日)

Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet,

Dr. Lars Björkman,

The aims of this work were to study exposure to mercury vapour derived from amalgam fillings and accumulation of mercury and selenium in tissue in relation to exposure from different mercury sources. Further, influence of mercury exposure on enzymes involved in oxidation of elemental mercury was studied. Health effects associated with exposure to amalgam fillings were investigated in twins by a twin study design.

The results indicate that mercury continuously evaporates from amalgam fillings *in vivo* and that the evaporation rate increases with increasing temperature and after chewing. Type of chewing stimulation may be of importance. The evaporation rate was not dependent on air flow, and the dimension $\text{mass} \times \text{time}^{-1}$ was used for intraoral evaporation of mercury vapour.

Significant correlations were found between number of tooth surfaces filled with dental amalgam and levels of mercury in plasma and occipital cortex. Mercury analyses of samples from autopsies of individuals with previous occupational exposure to dental amalgam indicated increased levels of mercury in kidneys and pituitaries compared with controls. Analyses of samples from human kidney cortex indicated that a substantial part of the total mercury concentrations could be associated with fractions with low solubility, probably in association with selenium.

In brains and pituitaries from monkeys (*Macaca fascicularis*) exposed to methylmercury (oral dose of 50 µg Hg/kg body wt/day) for between six and eighteen months, increased total selenium concentrations were associated with deposition of inorganic mercury. An important role for selenium in the retention of inorganic mercury in brain was indicated.

In individuals with occupational exposure to mercury vapour, no effects were found from mercury exposure on the activities of antioxidative enzymes catalase and glutathione peroxidase (GSH-px) in erythrocytes or selenium status as indicated by plasma selenium concentrations. A group of individuals complaining of subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings had similar activities of catalase and GSH-px in erythrocytes as individuals in a control group.

No adverse health effects or effects on memory functions associated with exposure to amalgam fillings were found in a group of elderly twins (mean age 66 years) using a twins study methodology. The possibility of rare effects and the statistical power are discussed.

In conclusion, the results indicate a continuous release of mercury vapour from dental amalgam fillings. Uptake and accumulation of mercury from dental amalgam is reflected by significant correlations between number of amalgam surfaces and mercury concentrations in plasma and brain. Part of the accumulated mercury in the CNS and kidney may be associated with selenium and deposited in forms with long biological half times. No adverse health effects were found to be associated with exposure to dental amalgam in a group of elderly twins.

(1 6) Effect of methylmercury on male reproductive system

(平成 10 年 3 月 19 日)

中国白求恩医大预防医学系教授 **Dr. Zhi wei Sun**

(1 7) Metallothionein in metal toxicity and apoptosis

(平成 10 年 3 月 20 日)

University of Western Ontario, Canada **Dr. M. George Cherian**

Oxidative DNA damage can be caused by free radicals generated by transitional metals such as iron and copper in Fenton reaction. Several metals and their compounds can cause both cytotoxicity and genotoxicity under various conditions. Some of these effects may involve mechanisms of direct damage to cell membrane, affecting certain enzymes, receptor binding or altering signal transduction pathways, and damaging certain specific cell organelles or by altering apoptosis, in addition to indirect effects such as formation of lipid peroxides, free radicals or cytokines. The induced synthesis of metallothioneins (MTs) is one of the cellular defense mechanisms in protection against metal toxicity and it may be mediated through metal binding or free radical scavenging properties of MT. In vitro studies have shown a protective role for MT in radiation, copper and iron-NTA complex induced DNA damage. The protective role of MT in cadmium toxicity has been shown in animals, cell cultures and sensitivity of transgenic MT-null mice where the two major isoforms of MT are absent. The increased drug resistance in certain tumors may depend on high expression of MT, especially the presence of MT in nucleus. On the other hand, murine hepatocellular tumors with little MT expression can be necrotized specifically with a single, non-toxic dose of cadmium salts. The carcinogenicity of cadmium in certain tissues of animals may be related to down regulation of MT synthesis in these tissues. Metals and other inducers of MT can modulate apoptosis but the role of nuclear MT in this process is not yet understood. However, an inverse relation between MT expression and apoptotic bodies is observed in hepatocellular carcinoma and metastatic adenocarcinoma. It should be pointed out that the metals bound to MT can influence the protective effect against both cytotoxicity and genotoxicity. Thus copper-MT does not protect cells but can cleave DNA at specific sites and also increase lipid peroxidation while zinc-MT can be protective against toxicity. The mechanism of the toxic effects of copper-MT most likely be due to the release of a chelatable form of copper ion from copper -MT and this can participate in DNA binding or lipid peroxidation. The hepatocytes in Toxic Milk Mutant mice contain high levels of copper-MT, including in the nucleus and they also show increased apoptotic bodies.

(1 8) Detoxification of heavy metals – Is this the primary role of metallothionein?

(平成 10 年 3 月 20 日)

The Rowett Research Institute, Scotland, U.K. **Dr. John H. Beattie**

The Rowett Institute is one of four agricultural institutes in Scotland and specializes in research concerning the biochemistry and molecular biology of nutrition. The Trace Element and Gene Expression Group is interested in the requirements for essential metals, such as Zn, Cu and Se, with emphasis on protein-metal interactions. My work focused on the expression and function of the low molecular weight protein metallothionein (MT) which binds 7 g atoms/mol. of divalent metals such as Zn and Cd in a characteristic two domain structure. Since MT was first isolated as a Cd-binding protein, it was thought to have a function in intracellular heavy metal detoxification. Indeed, it may also ameliorate dietary-mediated toxicity by reducing gastro-intestinal metal absorption. A study of inorganic Hg accumulation in Zn-adequacy and deficiency, using rats, indicated that marginally deficient intakes of 6-8 mg Zn/kg increased the renal accumulation of Hg by up to 3-fold compared to animals on an adequate Zn intake of 40 mg/kg.

The radioisotope ^{203}Hg was used to demonstrate that the Hg-Zn interaction occurred during absorption and not at the level of excretion. Tissue Zn levels were unaffected by dietary Zn or Hg intake. However, using the stable isotope ^{70}Zn as a tracer, Zn turnover in several tissues, including the kidney, was found to be reduced in marginal deficiency but was less markedly reduced on a Hg intake of 10 mg/kg. Thus, in marginal deficiency, renal accumulation of inorganic Hg is enhanced due to increased absorption, and Hg seems to enhance Zn absorption. These effects may be mediated by MT in the gut mucosa, as has been shown for Cd.

The generation of healthy mice with targeted disruption of MT-I and MT-II genes (MT-null mice) has demonstrated that these isoforms are not required for survival and reproduction. However, the MT-null animals are more sensitive to stress, and in particular, heavy metal toxicity. Some other proposed functions of MT have also been evaluated using the MT-null mouse model. Primary cultures of the hepatocytes from MT-null mouse liver were more sensitive to the oxidant menadione than cells from MT-normal animals. Also, cultured embryonic fibroblasts from MT-null mice showed increased DNA damage when exposed to 10 μM H_2O_2 . These results seem to confirm the proposed role of MT as an antioxidant, but the levels of oxidant used to treat these cells may not be regarded as physiological. So far, there is little or no evidence for MT-mediated protection against reactive oxygen species (ROS) under more physiological conditions. However, we noted that brown adipose tissue (BAT) is subject to increased free radical generation during non-shivering thermogenesis when animals are exposed to a cold environment, and decided to investigate MT expression in this tissue. While injected ZnCl_2 (10 mg/kg), a classical inducer of MT, strongly increased MT expression in the liver, little or no response was observed in BAT. Conversely, cold exposure at 6 °C for 24 hours stimulated strong expression of MT in BAT but only marginal expression in liver. This may indicate that MT is induced in BAT by a Zn-independent mechanism, possibly through the presence of ROS in a tissue that is undergoing considerable metabolic transition. However, as yet there is no direct evidence that MT has a role as an antioxidant in this tissue.

MT normally a cytoplasmic protein, shows transitory nuclear localization in some proliferating cells. which

may indicate a role in cell division. Since MT does not contain a recognized nuclear localization sequence, the mechanism for nuclear targeting is unknown. There is, however, evidence that the 3'-untranslated region (3'-UTR) plays a role in the targeting of mRNA to specific polyribosome (PRS) populations close to the functional site of different proteins. Hence mRNA of the membrane protein glut-1 is translated on membrane-bound PRS and the nuclear protein c-myc is translated on peri-nuclear localized cytoskeletal-bound PRS. MT-I mRNA was also found to be localized on cytoskeletal-bound PRS in a perinuclear localization which may be advantageous for nuclear targeting of the protein. Furthermore, replacement of the MT-I 3'-UTR with that from the glutathione peroxidase gene redirected mRNA translation from the cytoskeletal to the free PRS, whereas replacement of the β -globin 3'-UTR with that from the MT-I gene targeted the hybrid mRNA to the cytoskeletal PRS instead of the free PRS. The effect of MT-I mRNA transition re-localization on subsequent protein accumulation in the nucleus during cell division is under investigation.

MT-null mice are reported to be viable and healthy but older adult male animals (aged > 22 weeks) in the colony established at the Rowett Institute, were significantly heavier than other mouse strains at this age, such as the C57BL/6J strain. Further investigation showed that the weight difference was primarily due to the high body fat content of the MT-null mice (~50 % of carcass dry weight at 20 weeks of age). Increased fat depots stimulated expression of the obese (ob) gene in white adipose tissue resulting in elevated levels of the protein product leptin, which is secreted into the plasma. Compared to mutant animal models of obesity, such as Zucker (fa/fa) rat or the diabetic (db/db) mouse, MT-null mice are only moderately obese and yet some of these animals showed ob gene expression and leptin levels which far exceeded those recorded in the obese mutant rodents. Since leptin is regarded as a feedback signal which inhibits appetite and increases energy expenditure, the MT-null mice should have demonstrated reduced food intake. In fact, they ate 30% more food than C57BL/6J mice, indicating leptin insensitivity and a rationale for the observed obesity. Growth studies on MT-null mice at other laboratories indicate a similar phenomenon although it is not yet clear if the obesity is due to lack of MT or to some other independent factor related to the mouse genetics or the targeted gene disruption.

In conclusion, MT seems to have a role in the detoxification of heavy metals and in scavenging free radicals from high levels of oxidant stress, but this may not be its primary physiological function. Recent information indicates a role for MT in cell division and differentiation and its transient nuclear localization in some proliferating cells may be assisted by the targeting of MT mRNA to perinuclear localized polysomes. Although MT-null mice are described as normal mice and that they develop obesity and hyperleptinemia in combination with hyperphagia. This could indicate a subtle long-term effect of MT-deficiency but other explanations have yet to be excluded.

(1 9) 21 世紀の看護に期待されること－水俣地域の看護活動の展望－

(所外公開セミナー 平成 9 年 6 月 13 日)

厚生省看護研修研究センター所長 田村 やよひ

今日、看護を取り巻く環境の変化は大きく、しかも急激である。高齢者の増加に伴って、在宅医療・ケアの充実が求められ、介護保険制度が創設されようとしている。臓器移植や遺伝子治療など高度で専門

化された医療が進められてもいる。そのような中で、チーム医療が重視され、新たな医療職種の誕生の動きがあるとともに、患者の人権への配慮が従来以上に求められ、インフォームド・コンセントについての努力義務が医療法に規定されようとしている。

看護職員についても少子化と高学歴化の波の中で、看護系大学の急増に示されているように、質の向上が求められている。幸い、1991年に策定された「看護職員の需給見通し」は順調に推移しており、21世紀初頭には供給が需要を上回ると予測されている。量的な確保に力点があった時代から質的向上に政策的にも転換を図っていく条件が整ってきている。

このため、今年の4月から保健婦助産婦看護婦学校養成所指定規則を改正し、在宅看護や精神看護など基礎教育カリキュラムを充実させ、指定基準も教員の人数を大幅に増加させたところである。また昨年12月の准看護婦問題調査検討会の報告書にもあるように、准看護婦養成を看護婦養成へと統合をすすめ、また長く准看護婦として働いている人に対する移行教育も制度を作ることで、今後検討が進められていくことになっている。

現在、医療保険財政が逼迫しているため、医療の提供体制や保険制度が検討されているが、看護職員の活動は医療の質の確保の面から、また医療経済の面からも重要な要素であることがわかっている。米国では専門看護婦の活動により、在院日数が短縮化され、医療費が低下したという報告が多くある。日本でも看護協会により専門看護師の認定が始められているが、今後の期待は大きいものがある。また副院長など病院のトップマネジメントに関与する看護職員も増加しており、今後の活躍が期待されている。

水俣地域においては、これまでも水俣病の患者さんたちに対する保健婦や看護婦の訪問がなされてきたことと思う。この地域の高齢化率はすでに25%前後と高いが、今後さらに高齢者が増加し、在宅看護への需要は増大すると思われる。熊本県は看護婦より准看護婦が多く就業している県のひとつであるから、看護職員の質の向上を積極的に図り、在宅の患者の状態を正確に判断し適切な看護を提供できるような看護職員を多く擁して在宅看護を活発化させることが大きな課題ではないかと思う。専門看護婦についてはまだ急速に普及できる状態にはないので、水俣地域ですぐに人材を得られるわけではないが、看護職員個々が意識的に専門性を追求してほしいと考えている。また、病院経営への看護職員の参加については、ぜひ経営者の理解を得られるよう看護職員が経営管理の実力を高め、就任の機会を拡大してほしいと願っている。

(20) 地球学のすすめ

(特別講演 平成9年9月10日)

国立環境研究所 所長 石井 吉徳

環境を守りしかも発展する。これが[持続型の発展]だが、言うは易く行うは難しく、大げさでなく、現代文明を見直すほどの問題である。

人類は古代から森を破壊してきた。これは今でも続いているが、森は最も重要な資源、エネルギー源で文明の発展に欠かせないものである。産業革命以降は木に代わって、化石燃料が使われるようになったが、この[新燃料]は人間の慢性的なエネルギー不足を解消し、その後の爆発的人口増、年率何%という幾何級数的な経済成長を可能にした。

しかし、物質的な成長を当然視する、社会的な風潮をも作った。いま、巨大化した人間活動が、限られた地球に納まらなくなったのである。

既に人類は 58 億人に達し、尚も増え続けているが、この人類の飽くなき物質的要求は西欧に生まれた近代的合理主義によって支えられ、今も尚止まるところを知らない。この活動が地球の限界を超えつつある、というのが私の「有限地球観」だが、大学で地球物理学を学びエネルギー問題に長年関与した私の一つの環境思想のようなものである。この私から見ると、温暖化、酸性雨問題などの代表的な地球環境問題は、エネルギー問題そのものに見える。だが、人類はまだ本格的再生エネルギーを持つに至っていない。このような理由から、これらの問題の解決は本来非常に難しいのである。

ところで、上記の「成長、発展」という言葉であるが、いずれも快く響くものである。我々は、長い間成長と発展を当然と思い、便利で快適な社会をつくることが進歩と考えてきた。しかもそれをどこまでも無限に、である。この「無限思想」が、現代の「大量生産、大量消費、大量投棄」を産んだのであろう。これを自然は処理しきれなくなった。

ところで、我々の出す様々なゴミが環境問題の元凶だが、このゴミ問題は元々合理性、効率を最優先とする現代の経済、マーケットの原理に組み込まれていなかった。ゴミは勝手に捨てる方が有利なのである。公害はそうして起こった。この意味で、逆説的だが、ゴミの大量投棄問題は現代の社会構造に、基本的に組み込まれており、単にゴミの規制をもっと厳しくということではない。今更ながら「ゴミとは何か」を考える、「ゴミの科学」が必要のようである。

例えば、人間は毎日排せつ物を出さなければ、生きて行けない。大気にも二酸化炭素を出す。呼吸だが、人間はこの活動を瞬時たりとも止められない。これも人間システムが大気へ捨てる、一種の「ゴミ」である。このように、ゴミを排出することは、生きているシステムの維持にとって不可欠なことであるが、物理的にはこれはエントロピーを低く維持するためであり、生命現象の本質と言える。この際にエネルギーが必要なのである。また、地球は太陽から 6,000 度 K のエネルギーを受け、300 度 K の熱を宇宙に放出している。地球の生態系はこれによって支えられているが、ここで放出される熱が地球が捨てるエントロピー、つまりゴミなのである。

このように、地球の環境汚染は究極的には一種のゴミ問題だが、これは人間の近代的合理主義の歪みであろう。これから我々は、今までの価値観すら見直さねばならない。このような問題にとって、有限地球観に立つ総合的な学問「地球学」が必要であると言うのが、私の年来の主張である。

(21) 疫学面から見た水俣病

(特別講演 平成 9 年 12 月 9 日)

前国立水俣病研究センター所長 加藤 寛夫

5. 国際フォーラム・ワークショップ

International Forum “NIMD Forum ’97”

国際フォーラム「国立水俣病総合研究センター公開討論会 ’97」

National Institute for Minamata Disease (NIMD) Forum ’97 を当研究センター主催のもと、竣工直後の当研究センター国際研究協力棟会議室において、平成 9 年 7 月 30-31 日に開催した。本会合の記録は PROCEEDINGS OF NIMD FORUM ’97 として当研究センターより刊行されている。

AGENDA

July 30, 1997

Welcome Remarks

Yukio Takizawa

National Institute for Minamata Disease (NIMD)

Takao Ohnishi

Vice Minister, Environment Agency

Sukio Iwatare

Former Minister, Environment Agency

Session I

Chairperson: Hiroo Kato (Former Director General, NIMD)

1) Prospects for Future Collaboration Between WHO and NIMD

Tord Kjellstrom

Office of Global and Integrated Environmental Health, WHO

2) Expectations for NIMD: Outbreak of Minamata Disease and the Responses of Company, Administration and Local Community

Sadami Maruyama

Department of Sociology, Faculty of Letters, Kumamoto University

3) How to Use the Internet to Access Information on Minamata Disease - Global Health Network - (Video)

Ronald E. LaPorte and Akira Sekikawa

Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, USA

4) National Institute for Environmental Studies (NIES) and Ethical Grounds of Its International Collaboration

Gen Ohi

Deputy Director General, NIES

- 5) Recent International Collaborative Research Activities on Mercury in NIMD

Hirokatsu Akagi

Department of International Affairs and Environmental Sciences, NIMD

July 31, 1997

Session II

Chairperson: *Tsuguyoshi Suzuki* (Former Director General, NIES)

Makoto Futatsuka (School of Medicine, Kumamoto University)

- 6) Cooperative Studies on Mercury pollution Caused by Guizhou Organic Chemical Factory in Environment by China and Japan

Liya Qu

Guizhou Institute of Environmental Sciences, China

- 7) Environmental Research Activities by Environmental Management Center (EMC)

Bagus Bina Edvantoro

Toxic Substances Laboratory EMC, Indonesia

- 8) Mercury Biogeochemistry in the Amazon: History, State of the Art and Future Research Needs

Luiz Drude de Lacerda

Department of Geoquímica, Universidade Federal Fluminense, Brazil

- 9) The Mercury Problem and the Solutions Found in the Brazilian Amazon

Roberto C. Villas Bôas

CETEM/ CNPq - Center for Mineral Technology, Brazil

- 10) Analytical Quality Control for the Determination of Organomercury compounds in Environmental Samples

Milena Horvat

Department of Environmental Sciences, Jozef Stefan Institute, Slovenia

Session III

Chairperson: *Nobumasa Imura* (School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University)

Shoji Tsuji (Brain Research Institute, Niigata University)

- 11) IAEA Programs on Human Exposure to Mercury Pollution

Robert Parr

Nutritional and Health-Related Environmental Studies Section

International Atomic Energy Agency, Austria

- 12) Perspectives on Atmospheric Mercury and Its Fate in Aquatic Ecosystems

Donald B. Porcella

Electric Power Research Institute, USA

13) The Biochemistry and Genetics of Bacterial Mercury Resistance

Hidemitsu Hou

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

14) Possibility of a Measurement Method of Toxicity to the Germ - Line by Methylmercury Exposure

Takashi Kuwana

Department of Basic Medical Sciences, NIMD

Session IV

Chairperson: **Chiharu Tohyama** (Environmental Health Sciences Division, NIES)

Komyo Eto (Department of Clinical Medicine, NIMD)

15) Postnatal Effects of in Utero Exposure to Methylmercury; with Emphases on Co-exposure to Heat or Selenium Deficiency

Hiroshi Satoh

Graduate School of Medicine, Tohoku University

16) Effects of Methylmercury on Glutathione Metabolism

Akira Yasutake

Department of Basic Medical Sciences, NIMD

17) Role of Glutathione and γ -Glutamyltranspeptidase in Renal Uptake of Mercury Compounds

Akira Naganuma

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

Closing Remarks

Komyo Eto

**International Workshop on
“Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations”**

国際ワークショップ「金採掘に起因する水銀の健康影響」

上記の国際ワークショップは、国立水俣病総合研究センター及びフィリピン保健省、フィリピン大学の主催のもと、平成9年11月26～27日にマニラにて開催された。目的と成果の概要は別項に記す。なお、国際ワークショップにおける講演の記録は Proceedings of International Workshop on “Health and Environmental Effects of Mercury due to Mining Operations” として国立水俣病総合研究センターから刊行されている。

AGENDA

November 26, 1997

Opening Ceremonies (8:30~9:30)

Invocation	Dr. David Lozada
National Anthem	Mr. Roldan Calupitan
Opening Remarks	Philippines : Dr. Perla Santos – Ocampo Chancellor, UP – Manila Japan : Dr. Yukio Takizawa – Director, National Institute for Minamata Disease (NIMD) Dr. Yoshi Hirose – Environmental Agency of Japan
Welcome address	Dr. Antonio S. Lopez – Undersecretary of Health Office for Public Health Service Department of Health, Philippines

Module 1 Health Researches / Assessment

Moderator - Dr. Benjamin Vitasa

Co-Moderator - Dr. Hikaru Amano

Rapporteur - Dr. Cristina Dablo

Session

1. Knowledge, Attitudes, Behavior and Practices Survey Among Small - Scale Miners
Dr. Teodora Tiglao, UP - College of Public Health
2. Differential Diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in Human Cases
- The pathological points of view -
Dr. Komyo Eto (NIMD)

OPEN FORUM I

Module 2 Health Assessment and Researches

Moderator - Dr. Lynn Panganiban

Co-Moderator - Dr. Makoto Uchino

Rapporteur - Dr. Allan Dionisio

Session

3. Health Effects of Natural and Non - Natural Methylmercury Pollution
Dr. Kimiyoshi Arimura, Kagoshima University
4. Health assessment of schoolchildren in Apokon, Tagum, Davao del Norte
Dr. Irma Makalinao, UP - National Poisons Control and Information Service

OPEN FORUM II

Module 3 Health Assessment and Researches

Moderator - Dr. Komyo Eto

Co-Moderator - Dr. Cristina Galang

Rapporteur - Engr. Rainier Galang

Session

5. Chelation of patients with elevated mercury levels from Puerto Princesa, Palawan
Dr. Erle Castillo, UP-National Poisons Control and Information Service
6. Nerve conduction studies among Palawan residents exposed to mercury
Dr. Jose Paciano Reyes, UP-National poisons Control and Information Services
7. Effects of succimer on nerve conduction velocity studies in mercury toxicity
Dr. Carissa Dioquino, UP-National Poisons Control and Information Service

OPEN FORUM III

Module 4 Health assessment / researches

Moderator - Dr. Hirokatsu Akagi

Co-Moderator - Dr. Erle Costillo

Rapporteur - Dr. Kenneth Go

Session

8. The effects methyl mercury on the health and well-being of Canadian native people
I: Direct effects
Dr. Brian Wheatley, Fmr. With the Medical Service Branch Health
9. The effects methyl mercury on the health and well-being of Canadian native people
II: Indirect Effects
Dr. Margaret A. Wheatley

OPEN FORUM IV

Module 5 Health assessment / researches

Moderator - Dr. Cristina Galang

Co-Moderator - Dr. Kimiyoshi Arimura

Rapporteur - Dr. Carissa Dioquino

Session

10. A follow-up of patients with Minamata Disease
Dr. Junji Wakamiya, National Institute for Minamata Disease
11. Suppression of reactive oxygen injury in patients with Minamata Disease :
A trial of Vitamin E administration
Dr. Makoto Uchino, Kumamoto University School of Medicine
12. Analytical laboratory methods for organic and inorganic mercury determination
Dr. Hirokatsu Akagi, National Institute for Minamata Disease

OPEN FORUM V

November 27, 1997

Module 6 Environmental / Researches

Moderator - Dr. Brian Wheatly

Co-Moderator - Dir. Gregorio Estrada

Rapporteur - Eng. Victorio Molina

Session

13. Assessment of mercury toxicity hazards associated with former cinnabar mining and tailing disposal in Honda Bay, Palawan, Philippines / Natural and anthropogenic sources of mercury
Mr. Thomas Martin Williams, Mines and Geo-Sciences Bureau, DENR
14. Evaluation of mercury toxicity hazards associated with artisanal gold mining in Monkayo, Davao, Philippines
Mr. Conrado Miranda, Mines and Geo-Sciences Bureau, DENR
15. Environmental mercury and heavy metals in Ibaragi Prefecture, Japan
Dr. Hikaru Amano, Japan Atomic Energy Research Institute
16. Introducing new technologies for abatement of global mercury pollution :
UNECA processing centers, a definite solution for mercury emission
Mr. Winfried Wicklein, UNIDO
17. Potential health effects of mercury pollution in Indonesia
Dr. Rachmadhi Purwana (University of Indonesia)

OPEN FORUM VI

Module 7 Policies and Legislations

Moderator - Dr. Gil Jacinto

Co-Moderator - Dr. Kimiyoshi Arimura

Rapporteur - Eng. Victorio Molina

Session

18. A case study on the mercury contamination issue of Honda Bay, Sta. Lourdes, Puerto Princesa, Palawan /
Local government initiatives on the mercury problem in Puerto Princesa, Palawan
Atty. Gerthie Mayo - Anda, Environmental Legal Assistance Center
19. Minamata Experience - Recent developments on the government's policies and regulations including compensation
Dr. Yukio Takizawa, National Institute for Minamata Disease

OPEN FORUM VII

Module 8 Policies and Legislations

Moderator - Dr. Cristina Dablo

Co-Moderator - Dr. Allan Dionisio

Rapporteur - Eng. Melba Sacro

Session

20. Mercury Pollution in Apokon : A case study and appeal for world intercession

Mrs. Gregoria Laygan, Coalition Against Pollution

21. Occupational safety and health legislation for the mining industry in the Department of Labor and Employment (DOLE) perspective

Dr. Chita Cilindoro, Department of Labor and Employment

OPEN FORUM VIII

Summary / conclusion / recommendations

Prof. Elma B. Torres, UP - College of Public Health

6. 所内研究発表会記録

平成 9 年 9 月 26 日

「私の卒業研究（子供の社会化）とこれからの研究課題」
新垣たずさ

「 ^{31}P -NMR スペクトロスコピーによるメチル水銀投与ラット骨格筋エネルギー代謝の検討」

山根 一祐

平成 9 年 10 月 16 日

「キルギスタン調査研究報告」
坂本 峰至

「中国貴州省調査研究報告」
保田 叔昭

7. 客員研究記録

- (1) 杏林大学医学部薬理学教室助教授 金井 好克
(基礎研究部 足立 達美)
「アミノ酸輸送系に対する食餌性因子の影響に関する研究」
- (2) 京都大学医学部助教授 成瀬 一郎
(疫学研究部 坂本 峰至)
「マイクロダイアライシスの技法を用いたメチル水銀による小脳病変惹起の検討」
- (3) 国立生理学研究所神経科学教室助教授 丸山 敬
(臨床部 臼杵扶佐子)
「環境因子が細胞老化に及ぼす影響に関する基礎学的研究」
- (4) 東邦大学医学部病理学第一講座教授 秋間 道夫
(主任研究企画官 衛藤 光明)
「水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究」
—マーモセットのメチル水銀中毒の実験病理学的研究—
- (5) 徳島大学総合科学部教授 小山 保夫
(疫学研究部 坂本 峰至)
「浮遊神経細胞を用いて行う、細胞内カルシウムイオン濃度画像解析システムによるメチル水銀の細胞毒性メカニズムに関する研究」
- (6) 佐賀大学理工学部教授 田端 正明
(基礎研究部 山本 恵)
「水銀の酸化・還元に関する研究」
- (7) 九州大学農学部教授 古川 謙介
(基礎研究部 中村 邦彦)
「環境中の重金属の新しい生物分解法とその環境評価法の開発に関する研究」
- (8) 熊本大学医学部助教授 徳富 直史
(臨床部 宮本謙一郎)
「メチル水銀中毒の脳神経細胞死及び筋症状の障害機序に関する研究」

- (9) 九州産業大学工学部教授 境 正志
(基礎研究部 中村 邦彦)
「環境中の重金属の新しい生物分解法とその環境評価法の開発に関する研究」
- (10) 東北大学薬学部生体機能分子薬学教授 永沼 章
(基礎研究部 安武 章)
「脳メタロチオネインの分別定量に関する研究」
- (11) 国立感染症研究所医学実験用筑波霊長類センター繁殖育成室技術補助員 土屋 英明
(基礎研究部 桑名 貴)
「純系ウズラ系統維持に係る研究指導」
- (12) 東北大学加齢医学研究所分子発生研究分野助教授 松居 靖久
(基礎研究部 桑名 貴)
「生体系列への毒性影響に関する基礎研究」
- (13) 熊本大学医学部助教授 阿部 訓也
(基礎研究部 桑名 貴)
「生殖巣構成細胞への発生毒性影響に関する研究」
- (14) 明治乳業ヘルスサイエンス研究所発生工学研究室主任研究員 橋本 光一郎
(基礎研究部 桑名 貴)
「生体系列への毒性影響に関する基礎研究」
「ほ乳類における生体系列に対する遺伝子操作」

8. 共同研究記録

- (1) 熊本大学薬学部助手 島田 秀昭
(基礎研究部 足立 達美)
「重金属に対感受性の修飾因子に関する研究」
- (2) 神戸市看護大学助手 丹野 恵一
(基礎研究部 足立 達美)
「培養細胞に対するメチル水銀の影響に関する研究」
- (3) 長崎大学医学部衛生学教室留学生 劉 曉潔
(基礎研究部 中野 篤浩)
「生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究」
- (4) 国立環境研究所環境健康部研究員 山根 一祐
(基礎研究部 中野 篤浩)
「生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究」
- (5) 熊本大学大学院医学研究科公衆衛生学教室 牛島 佳代
(国際・総合研究部 田村 憲治)
「水俣病の社会科学研究のための資料収集及び情報検索システムの検討」
- (6) 国立環境研究所環境健康部研究員 足立 達美
(基礎研究部 中野 篤浩)
「生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究」
- (7) 東邦大学医学部第一病理室主任技師 下関 敏江
(主任研究企画官 衛藤 光明)
「水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究」
—マーモセットのメチル水銀中毒の実験病理学的研究—
- (8) 国立環境研究所環境健康部保健指標研究室長 三森 文行
(基礎研究部 山根 一祐)
「メチル水銀中毒による運動障害のメカニズムの検討」

- (9) 九州大学理学部附属天草臨海実験所助手 森 啓介
(国際・総合研究部 保田 叔昭)
「水俣湾におけるメチル水銀の食物連鎖による蓄積の実態について」
- (10) 九州大学理学部附属天草臨海実験所 河井 崇
(国際・総合研究部 保田 叔昭)
「水俣湾におけるメチル水銀の食物連鎖による蓄積の実態について」
- (11) 九州大学理学部附属天草臨海実験所 太田 直友
(国際・総合研究部 保田 叔昭)
「水俣湾におけるメチル水銀の食物連鎖による蓄積の実態について」
- (12) 熊本大学医学部附属病院病理部検査技師 徳永 英博
(主任研究企画官 衛藤 光明)
「水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究」
- (13) 国立環境研究所環境健康部長 遠山 千春
(基礎研究部 中野 篤浩)
「生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究」
- (14) 九州大学医学部附属脳神経病研究施設講師 堂浦 克美
(基礎研究部 中野 篤浩)
「培養ヒト神経細胞におけるメチル水銀感受性の検討」

9. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 田村 憲治
委 員 松本美由紀 臼杵扶佐子 山元 恵
秋吉 利彦

本委員会は所内セミナー・研究会の開催と研究員の招聘を担当している。

本年度は7月30、31日にNIMD Forum '97を国内外から13名の講演者を招き、竣工となった国際研究協力棟を会場に開催した。

所内セミナーとして17名の外部講師の講演をまた、所内研究発表会では、5名の所員の研究や海外調査報告、4名の来訪者の講演をいただいた。

(2) 図書委員会

委員長 宮本 清香
委 員 荒巻 亮二 渡邊 正夫 猪岡 貴光

本委員会は、平成8年度購入雑誌の製本作業を実施した。また、平成10年度の雑誌の契約を行うために、既購読雑誌の見直し及び新規購入雑誌の調査を実施し、その結果を部長会に報告した。単行本の購入については、これまで一冊2万円以上のものを部長会議で検討していたが、事務手続き簡素化の為、今後は10万円以上のものについて部長会議の承認を得ることになった。

(3) 機器整備委員会

委員長 中野 篤浩
委 員 赤木 洋勝 宮本謙一郎 本田 浩

本委員会は、年度当初に重要物品（50万円以上）の購入希望を募り、各部から提出された購入希望物品の要求理由、選択理由、研究計画との関連性、緊急性、共用性、使用頻度並びに設置場所などを綿密に審査し購入計画を作り部長会に答申する。今年度の答申に基づき下記の13物品が購入された。1. 汎用全自動水銀分析装置（日本インスツルメント） 2. 遺伝情報処理システム（ソフトウェア開発） 3. パーティクルデリバリーシステム（米国バイオ・ラッド） 4. 半自動水銀分析装置（三双製作所） 5. 水銀分析装置（杉山元医理器） 6. プッシュプルタイプドラフトチャンバー（オリエンタル技研） 7.

クラスⅡ安全キャビネット（日本エアーテック） 8. オートクレーブ（トミー精工） 9. 生物顕微鏡（ニコン） 10. スーパーフュージョンシステム（米国アダム&リスト） 11. CO2 インキュベーター式（三洋電気） 12. 超低温フリーザー（三洋電気） 13. マイクロピペットベベラー（米国サッター）

（４）動物実験施設運営委員会

委員長 中野 篤浩
委 員 坂本 峰至 村尾 光治 安武 章
猪岡 貴光

本年度から動物実験施設に施設運営委員会と倫理安全委員会を置き円滑な運営を行なうことになった。当委員会は本年度の運営業務として、41 件の動物実験申し込みを受け付け実験計画等の妥当性を検討し承認した。また、一昨年の改組により動物実験施設を利用する研究に対しても、それまでの水俣病の診断法や治療法の基礎となる実験的研究から新たな展開が求められるようになってきた。現在当センターが進めている国際共同研究の相手国の発展途上国では、広汎な水銀汚染が進行し今のところ水俣病の発症には至っていないが低濃度長期曝露の当該地域住民の健康影響が大きな問題となっている。そこで、一つの展開として水銀の毒性研究としては残されている困難な課題ではあるが、低濃度曝露の影響解明を新たな研究目標とすることにした。特に、低濃度曝露の胎児影響の解明を目指すことにした。最後になったが、当施設の飼育管理等は（株）アニマルケアに委託されており本年度も良好なクリーンレベルが維持された。

（５）動物実験倫理安全委員会

委員長 中野 篤浩
委 員 保田 叔昭 村尾 光治 桑名 貴
猪岡 貴光

本年度から動物実験施設に施設運営委員会と倫理安全委員会を置き円滑な運営を行なうことになった。本年度、当委員会は 44 件の動物実験の申請を受け付け、当センターの動物実験倫理安全規定に基づき審査し、実験の妥当性を認めたので総ての実験を承認した。実験申請の中で 3 件は、施設外で実施される実験であったが当委員会が審査承認した。

(6) RI 実験施設運営委員会

委員長 赤木 洋勝

委員 臼杵扶佐子 山口 雅子 安武 章
森 豊

昨年度から、地震による RI 棟への影響の調査と報告が法的に義務づけられた。当地においても平成 9 年 5 月に震度 4 以上の地震があったことから、RI 棟の建物の臨時検査を行った。その結果、異常は認められず、点検結果は臨時点検報告書として所長に提出した。

(7) 水銀関連文献委員会

委員長 鈴 雄藏

委員 秋吉 利彦 若宮 純司 中野 篤浩

昭和 62 年より、国内外の水銀文献に関する情報収集を行っており、検索可能なデータベース化を図っている。本年度は国内文献については、文献収集 729 件、文献のイメージ入力 113 件の入力を行った。国外文献については、研究論文のデータ 1,259 件を新規に入力した。国内文献に関して所蔵は 6,616 件(所蔵率 59.5%)で、所蔵率は現存する文献データベース中最大のものである。

なお、今後は、現在までに入力されたデータベースの誤字や不備な点の修正、簡単な検索システムの構築、更にこの文献や新聞・写真集などの情報もパソコン上で公開し国内は勿論国際的にも活用させたいため英語版にする等の検討をしていく計画である。

(8) 組み換え DNA 実験安全委員会

委員長 臼杵扶佐子

委員 森 豊 中村 邦彦 坂本 峰至

安全主任者 桑名 貴

中村、桑名、臼杵により本年度も P1 レベルでの組み換え DNA 実験が行われた。さらに本年度は、P2 実験室の新設工事が行われ、機器整備が進んだ。P2 実験室としての最低限の機器が整備されたため、P2 申請が行われ、承認された。培養室はすでに利用が開始されている。

(9) リサーチ・リソース・バンク運営委員会

委員長 衛藤 光明
委 員 桑名 貴 宮本 清香 山口 雅子
本田 浩

一階展示室の公開をはじめて1年が経過した。展示室には各部の研究・業務内容をパネルで示し来館の研究者に説明し易いようにし、外国人来客のために英文翻訳をつけた。外来患者の作品、水銀値の測定されたヘドロ、水俣病発症当時（昭和31年）に採取された魚介類を展示している。また、当センターに関連した新聞記事の展示も行っている。

本年度の来館者は、日本人130名、外国人98名である。発展途上国からの研修員に対して、ビデオテープや関係資料を用いて展示室内で14回にわたり講義が行われた。国際共同研究が盛んになってきたために、世界水銀マップ最新版が必要となり、国際・総合研究部と共に最新マップ作成を企画した。2階資料室には熊本大学医学部から借用中の水俣病関係の剖検例があり、ガラス標本の修復とホルマリン・リサイクルおよびホルマリン固定標本のホルマリン交換を行った。

(10) コンピュータ環境整備委員会

委員長 鈴 雄藏
委 員 本田 浩 田村 憲治 山内 義雄
渡邊 正夫 若宮 純司 桑名 貴

当センターの所有する情報や研究成果等をインターネット等を利用して国際的に示していくことが期待されている。これに応えるにはコンピュータ環境を整備する必要があることから、本委員会を平成9年10月に設置し、次の項目別に委員を割り振り検討していくこととした。1. 国水研 LAN (Local Area Network) のインターネット接続。2. 本庁 LAN との接続。3. 各種データベースシステムの運用等。4. LAN 利用規程の作成。5. 職員に対し LAN 利用に関する講習会の開催

(11) 定期刊行物編集委員会

委員長 衛藤 光明
委 員 秋吉 利彦 (山内 義雄) 松本美由紀
(宮本謙一郎) 保田 叔昭 安武 章

本年度より、所内の動きを地域社会へ公開し、地域住民とのコミュニケーションを図るとともに、センターの研究活動を理解していただくため定期刊行物「国水研だより」を発刊することとなった。創刊

号を平成 9 年 4 月に、2 号、3 号をそれぞれ 8 月、12 月に発刊した。創刊号は、各部の業務内容を中心に、第 2 号は石井大臣からのメッセージを中心に、また、第 3 号は新設された国際研究協力棟の紹介や国際共同研究を中心にした記事内容で発刊した。

10. 国立水俣病総合研究センターの概要

1. 予 算

(当初予算 単位：千円)

区 分	5 年 度	6 年 度	7 年 度	8 年 度	9 年 度
運 営 費	(453,790) 466,444	(460,316) 488,018	(468,020) 490,372	(544,519) 561,875	(581,601) 599,926
人 件 費	(188,837) 189,428	(188,856) 203,818	(194,292) 204,851	(208,589) 208,595	(230,736) 231,254
事 務 処 理 費	(90,601) 95,564	(91,564) 96,850	(95,888) 95,186	(109,960) 116,362	(119,272) 126,028
試 験 研 究 費	(174,352) 181,452	(179,896) 187,350	(177,840) 190,335	(225,970) 236,918	(261,828) 231,593
施 設 整 備 費	(95,917) 0	(0) 0	(142,794) 143,731	(295,295) 297,367	(0) 0

() 外書きは、補正後

2. 定 員

区 分	5 年 度	6 年 度	7 年 度	8 年 度	9 年 度
総 務 課	4	4	4	4	4
国際・総合研究部	—	—	—	6	6
臨 床 部	10	10	10	7	7
基 礎 研 究 部	7	7	7	7	7
疫 学 研 究 部	6	6	6	4	4
計	27	27	27	28	28

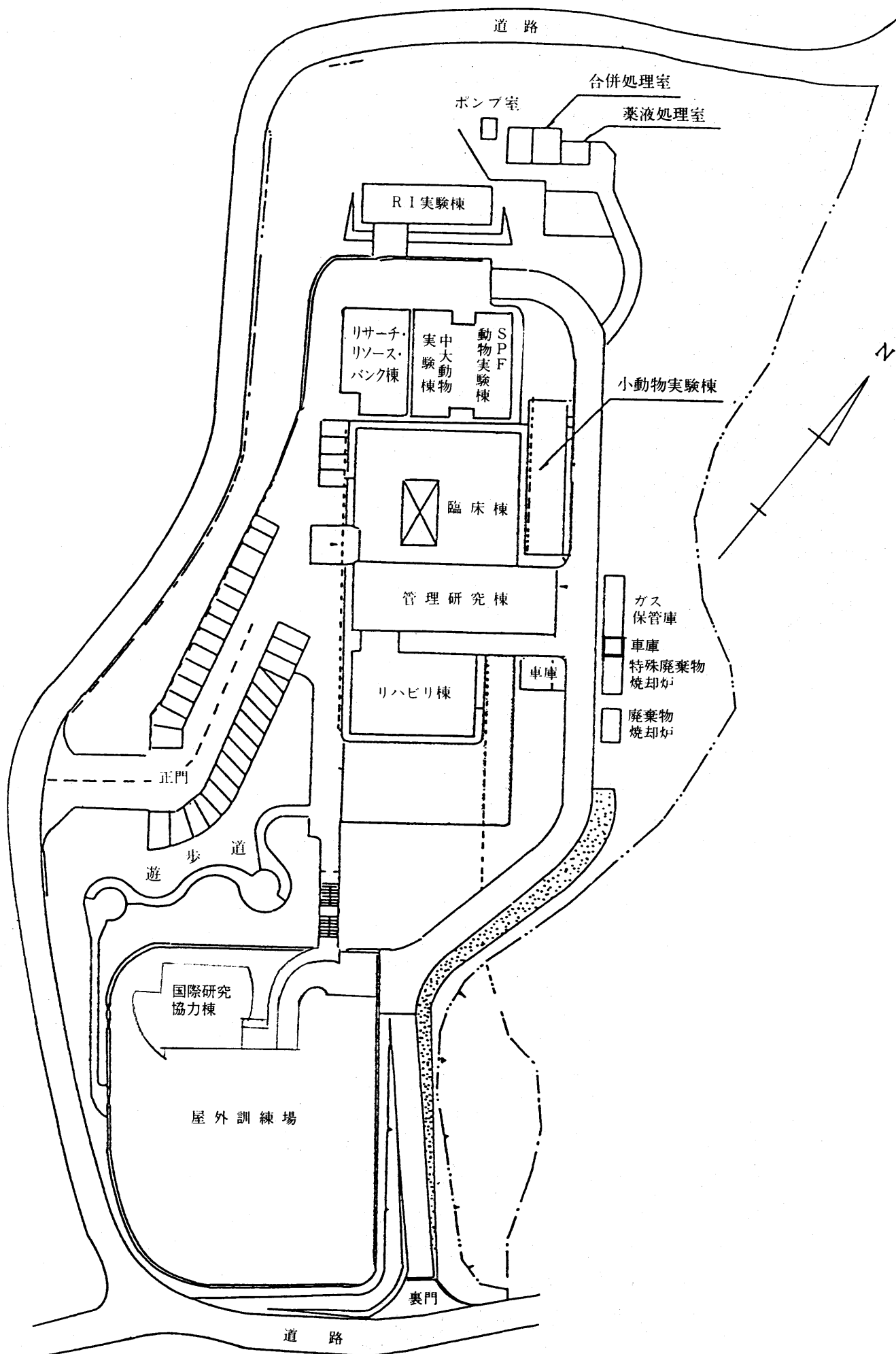
3. 主要施設整備状況

施 設 名	面 積	竣 工 時 期
本 館	3,497.14 m ²	昭和 53 年 3 月竣工
小 動 物 実 験 棟	196.98	〃
車 庫	35.94	〃
特殊ガス・プロパン庫	20.32	〃
廃 棄 物 焼 却 炉	15.00	〃
薬 液 処 理 機 械 室	21.56	〃
合 併 処 理 室	30.58	昭和 56 年 3 月竣工
特 殊 焼 却 炉	48.00	昭和 59 年 2 月竣工
S P F 動 物 実 験 棟	146.38	昭和 60 年 3 月竣工
中 大 動 物 実 験 棟	231.65	昭和 61 年 11 月竣工
R I 実 験 棟	305.80	昭和 63 年 3 月竣工
リサーチ・リソース・バンク	496.78	平成 8 年 4 月竣工
国 際 研 究 協 力 棟	806.95	平成 9 年 7 月竣工

4. 図書および文献等の整備状況

当センター図書館は、平成9年度末現在単行本 2,793 冊、和雑誌 16,470 冊、洋雑誌 34,451 冊、各種抄録雑誌ほか、1930 年以降の国内及び国外の有機水銀関連文献集を蔵している。また、必要な情報が迅速に入手できるように最新の情報検索システムとして、JOIS、DIALOG、Current Contents を導入し、情報検索の充実を図っている。

6. 施設配置図 (敷地総面積 22,684m²)



附 1. 人事異動

年 月 日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
9,4,1	長官官房会計課	大竹 敦	配置換	総務課
9,4,1	国立療養所奄美和光園庶務課会計班会計係長	花木 成信	出 向	総務課庶務係長
9,4,1	研究企画官	二塚 信	併 任	熊本大学教授医学部
9,4,1	研究企画官	有村 公良	併 任	鹿児島大学助教授医学部
9,4,1	総務課庶務係長	秋吉 利彦	配置換	九州地区国立公園・野生生物事務所庶務科長
9,4,1	国際・総合研究部 国際・情報室情報係長	山内 義雄	配置換	総務課主査
9,4,1	国際・総合研究部 社会科学室	新垣たずさ	採 用	
9,7,1	基礎研究部生化学室	山根 一祐	配置換	国立環境研究所環境健康部 保健指標研究室
9,7,1	国立環境研究所 環境健康部保健指標研究室	足立 達美	配置換	基礎研究部生化学室

附 2. 主な来訪者（敬称は省略させて頂きました）

平成 9 年 4 月	中国 貴州省 環境科学研究所	熊 際令羽	他 2 名
	社団法人 海外協力センター	郡司 進	他 1 名
5 月	国務大臣 環境庁長官	石井 道子	
	九州大学農学部畜産学科畜産学第一講座	藤原 昇	他 5 名
	熊本県保健環境科学研究所	中村 久	他 1 名
7 月	JICA 研修員		10 名
	国際協力事業団集団研修 平成 9 年度「有害金属汚染対策コース」		8 名
	元国務大臣 環境庁長官	岩垂寿喜男	
8 月	協立病院		8 名
	第 10 回「産業廃水处理技術集団研修コース」		9 名
9 月	国立環境研究所 所長	石井 吉徳	他 1 名
	KITA パレスチナ支援「汚水处理」コース研修		6 名
	JICA「産業医学集団研修」		
10 名			
	KITA「韓国中小企業技術者研修・ 産業廃棄物処理技術コース」		10 名
10 月	JICA		11 名
	国際協力センター沖縄		7 名
	KITA		12 名

(財) 地球環境産業技術研究機構
副理事長兼研究所長

近藤 次郎

11 月 JICA 13 名

国際保健交流センター 11 名

WHO フェローシップ 13 名

谷山衛生協会

12 月 葛渡中学校 13 名

長野県下水道公社 3 名

環境研修センター 所長 後藤 彌彦

平成 10 年 2 月 KITA 第 5 回東欧支援
「環境保全－産業環境対策コース」 10 名

貴州省環境保護局 7 名

3 月 国際保健医療交流センター
「第 4 回パレスチナ支援・地域保健コース」 6 名

国際環境技術移転研究センター
「南米地域を対象とした水質保全研修」 中南米 13 名

中国貴州省 OECC 3 名

熊本県知能システム技研研究会会員